EFFETS DES PHOSPHATES DE TRIARYLE TRIALKYLARYLE SUR L'ENVIRONNEMENT ET LA SANTÉ

Direction de l'hygiène du milieu
Direction générale de la protection de la santé

Publication autorisée par le ministre de la
Santé nationale et du Bien-être social

82-DHM-73

DES EXEMPLAIRES DU PRÉSENT RAPPORT PEUVENT ÊTRE OBTENUS DE LA:

Direction des affaires publiques
Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social
5e étage
Immeuble Brooke Claxton
Ottawa K1A 0K9

Also available in English under the title "A Review of the Environmental Health Aspects of Triaryl/Alkyl Phosphates"

CE DOCUMENT A ÉTÉ PRÉPARÉ À CONTRAT PAR:

Michael Holliday and Associates
septembre 1980
Michael G. Holliday
F. Rainer Engelhardt
Aldyth Holmes

Les conclusions et les recommendations du présent rapport représentent l'opinion du contractant et ne reflètent pas nécessairement les vues du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.

PRÉFACE

En 1976, la Loi sur les contaminants de l'environnement fut promulguée par suite de la reconnaissance par le gouvernement fédéral du besoin de protéger la santé humaine et le milieu des effets secondaires des produits pénétrant dans l'environnement canadien. Cette loi relève des ministères de la Santé nationale et du Bien-être social, et de l'Environnement.

À l'origine, les renseignements disponibles sur les triesters de l'acide phosphorique indiquaient que cette catégorie de substances pouvait constituer un danger pour la santé humaine et le milieu. On a donc inclus les phosphates de triaryle et les substances apparentées dans la catégorie III de l'annexe des produits chimiques prioritaires et de ceux à considérer de la Loi sur les contaminants de l'environnement. Afin de déterminer l'étendue du danger, il faut avoir davantage de renseignements détaillés sur les substances de cette catégorie (par exemple, concernant la toxicité et les quantités utilisées).

La revue actuelle a été entreprise dans le cadre du processus de collecte de renseignements sur les phosphates de triaryle et les substances apparentées. L'étude en question a été effectuée par Michael Holliday and Associates en vertu d'un contrat de la Direction de l'hygiène du milieu du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social; le contrat était financé par les ministères de l'Environnement, et de la Santé nationale et du Bien-être social. Le personnel de ces ministères et de celui des Pêches et Océans ont participé à l'élaboration du mandat de l'étude et à la révision de l'ébauche du rapport présentée par l'auteur.

Le rapport donne une vue d'ensemble des renseignements publiés sur les aspects environnementaux et sanitaires des phosphates de triaryle et de trialkylaryle dans le contexte canadien surtout.

On a fait la revue des emplois de ces esters phosphoriques et l'on en prévoit l'accroissement potentiel. On présente une compilation des caractéristiques physiques et chimiques de ces esters qu'on discute à la lumière des conditions expérimentales prévues. La revue du comportement de ces composés dans l'environnement est faite et les zones où manquent les renseignements nécessaires à la détermination de leurs effets environnementaux sont identifiées.

On présente une revue complète de la toxicologie expérimentale des esters, en apportant une attention particulière au mécanisme de neurotoxicité différée et à la relation structure-activité. On présente une revue des effets sur les humains de l'intoxication aux esters et l'on trace un parallèle avec les renseignements recueillis des expériences sur les animaux.

Le rapport se termine par un résumé des approches législatives adoptées par un certain nombre de pays pour limiter l'exposition aux phosphates de triaryle.

Le rapport comprend aussi des recommandations pour les sujets nécessitant une étude plus approfondie: soit l'analyse des produits commerciaux contenant des esters phosphoriques; des essais plus poussés de toxicité pour chaque composé (surtout pour des expositions à faibles doses et à long terme); des études du comportement des esters dans le milieu terrestre ainsi que de leur hydrolyse, centrées sur le comportement des diesters phosphoriques formés par hydrolyse des triesters.

Les conclusions et les recommandations contenues dans le présent document sont celles de Michael Holliday and Associates. Sa publication ne devrait pas être considérée comme indiquant que ces recommandations reflètent le point de vue de l'un des ministères mentionnés ci-dessus.

TABLE DES MATIÈRES

	Page
RÉSUMÉ ET RECOMMANDATIONS	xi
Résumé	xi
1. Utilisations commerciales	xi
2. Analyse et caractéristiques physiques et chimiques	xii
3. Effets écologiques	xiii
4. Toxicologie expérimentale	xiv
5. Toxicologie humaine	xvi
6. Réglementation	xvi
Recommandations	xvii
1. Analyse des produits commerciaux	xvii
2. Toxicologie	xvii
3. Transport et dégradation dans l'environnement	xvii
REMERCIEMENTS	xix
1. INTRODUCTION	1
1.1 Historique	1
1.2 Objet	2
1.3 Présentation	2
2. ASPECTS COMMERCIAUX DES PHOSPHATES DE TRIARYLE/TRIALKYLARYLE AU CANADA	4
2.1 Introduction	4
2.2 Usages	4
2.2.1 Plastiques	6
2.2.2 Fluides fonctionnels	9
2.2.2.1 Fluides hydrauliques industriels	10
2.2.2.2 Fluides utilisés dans les compresseurs de gazoducs	10
2.2.2.3 Fluides de commande de turbines à vapeur	11
2.2.2.4 Additifs de l'huile	11
2.2.2.5 Fluides hydrauliques d'aviation	12
2.3 Facteurs affectant la consommation	12
2.4 Évolution du marché	13
2.4.1 Plastifiants	14
2.4.2 Fluides fonctionnels	14
2.4.3 Évolution du marché dans son ensemble	13

Page

3. PROPRIÉTÉS, CARACTÉRISTIQUES ET ANALYSE 16

3.1 Introduction 16
3.2 Structure et identité 17

3.2.1 Structure 17
3.2.2 Combinaisons possibles de phosphates de triaryle/trialkylaryle 18
3.2.3 Nomenclature 19

3.3 Caractéristiques physiques 20

3.3.1 Liaison intermoléculaire 20
3.3.2 Propriétés physiques des composés purs 20
3.3.3 Propriétés physiques des produits commerciaux 21

3.4 Caractéristiques chimiques 23

3.4.1 Fabrication 23

3.4.1.1 Phosphates de triaryle 23
3.4.1.2 Phosphates de trialkylaryle 26

3.4.2 Propriétés des phosphates de triaryle/trialkylaryle commerciaux 27

3.4.2.1 Ignifugeant 27
3.4.2.2 Plastifiant 27
3.4.2.3 Lubrifiant 28
3.4.2.4 Fluides hydrauliques 29

3.4.3 Décomposition 29

3.4.3.1 Oxydation 29
3.4.3.2 Photolyse 29
3.4.3.3 Hydrolyse 30
3.4.3.4 Résumé 32

3.5 Méthodes d'analyse 32

3.5.1 Chromatographie 32

3.5.1.1 CG sans dégradation 32
3.5.1.2 CG avec dégradation 33
3.5.1.3 Chromatographie liquide haute pression 35
3.5.1.4 Chromatographie sur couche mince 35

3.5.2 Spectroscopie 37

3.5.2.1 Spectroscopie dans l'ultraviolet 37
3.5.2.2 Spectroscopie dans l'infrarouge 37
3.5.2.3 Spectroscopie RMN 38

Page

3.5.3 Méthodes d'analyse des échantillons prélevés dans l'environnement 38

3.5.3.1 Échantillonnage de l'air 38
3.5.3.2 Échantillonnage de l'eau 39
3.5.3.3 Échantillonnage du sol et des sédiments 40
3.5.3.4 Échantillonnage de tissus et de plantes 40

4. ENVIRONNEMENT 42

4.1 Introduction 42
4.2 Voies d'entrée 42

4.2.1 Plastiques 42
4.2.2 Phosphates de triaryle/trialkylaryle liquides 43
4.2.3 Empoisonnement du bétail 44

4.2.3.1 L'incident de Louisianne 44
4.2.3.2 Fuites provenant des pipelines 44
4.2.3.3 L'incident de Belleville 46

4.3 Teneurs mesurées dans l'air, l'eau et le sol 48
4.4 Teneurs mesurées dans la biocénose 49
4.5 Transport et devenir 51

4.5.1 Air 53

4.5.1.1 Volatilité 53
4.5.1.2 Photolyse 55
4.5.1.3 Oxydation 55

4.5.2 Eau 55

4.5.2.1 Caractéristiques de la solubilité 57
4.5.2.2 Bioconcentration 57
4.5.2.3 Hydrolyse 61
4.5.2.4 Dégradation par les micro-organismes 65

4.5.3 Environnement terrestre 66

4.6 Résumé 67

5. TOXICOLOGIE EXPÉRIMENTALE 70

5.1 Introduction 70
5.2 Toxicologie environnementale 70

5.2.1 Absorption, distribution et élimination 70
5.2.2 Effets toxiques 73

5.2.2.1 Intoxication aiguë 73
5.2.2.2 Intoxication chronique 77
5.2.2.3 Études in vitro et en milieu de culture 82

Page

5.2.2.4 Nutrition 83
5.2.2.5 Potentialisation 83

5.3 Pharmacotoxicologie 84

5.3.1 Absorption et élimination 84
5.3.2 Effets de l'intoxication 90

5.3.2.1 Intoxication aiguë 90
5.3.2.2 Neurotoxicité retardée 90
5.3.2.3 Neuropathologie 95

5.3.3 Mode d'action 98

5.3.3.1 Relation entre la structure et la toxicité 98
5.3.3.2 Effet anti-estérase 104

5.3.4 Toxicité additionnelle 107
5.3.5 Rapports avec la nutrition 109

5.4 Résumé 110

6. EFFETS SUR LA SANTÉ DE L'HOMME 113

6.1 Introduction 113
6.2 Cas d'exposition de l'homme 113

6.2.1 Expositions fortuites ou accidentelles 113
6.2.2 Exposition au travail 114

6.3 Toxicité 116

6.3.1 Symptômes 116
6.3.2 Pronostic 117
6.3.3 Pathologie 118

6.4 Résumé 119

7. RÉGLEMENTATION ET LIGNES DIRECTRICES 121

7.1 Introduction 121
7.2 Recommandations de l'ACGIH 121
7.3 Situation dans les pays étudiés 122

7.3.1 France 122
7.3.2 Suède 122
7.3.3 Union des Républiques Socialistes Soviétiques 122

7.3.3.1 Santé au travail 122
7.3.3.2 Eau potable 123

7.3.4 Royaume-Uni 123

Page

7.3.5 États-Unis 123
7.3.6 République fédérale Allemande 123
7.3.7 Limites d'exposition au travail 124

7.4 Résumé 124

8. RÉFÉRENCES 126

LISTE DES TABLEAUX

		Page
2-1	Phosphates de triaryle/trialkylaryle vendus au Canada en 1979	5
2-2	Répartition des phosphates de triaryle/trialkylaryle selon l'utilisation au Canada	8
2-3	Importations de phosphate de tricrésyle	13
3-1	Nombre de phosphates de triaryle qu'il est possible de créer par phosphorylation d'un mélange de phénols	21
3-2	Propriétés physiques des phosphates de triaryle/trialkylaryle	22
3-3	Points d'ébullition des isomères du phosphate de tricrésyle	24
3-4	Propriétés physiques de certains phosphates de triaryle/trialkylaryle commerciaux	25
3-5	Composition de certains phosphates de triaryle commerciaux	34
3-6	Composition des phénols entrant dans la fabrication de Fyrquel EHC	36
4-1	Quelques cas d'empoisonnement du bétail par les phosphates d'aryle	45
4-2	Teneurs en phosphates de triaryle/trialkylaryle dans l'environnement	47
4-3	Teneurs en phosphates de triaryle/trialkylaryle dans la biocénose	50
4-4	Pressions de vapeur de certains PTA/PAA commerciaux	54
4-5	Demi-vies d'évaporation (à 25°C) de certains phosphates de trialkylaryle	56
4-6	Hydrosolubilité, coefficients de partage octanol/eau et facteurs estimatifs de bioconcentration	58
4-7	Potentiel de lessivage des plastifiants à base de phosphate de triaryle/trialkylaryle du PVC	59
4-8	Mesures expérimentales de la bioconcentration chez la truite	60
4-9	Demi-vies d'hydrolyse (en jours) du PTP, du PNPD et du PCPD en fonction du pH	60
4-10	Disparition du PTP, du PNPD et du PCPD dans des modèles lacustres	64
4-11	Taux relatifs d'hydrolyse d'un certain nombre de PTA/PAA dans l'eau de rivière	64
4-12	Résumé des propriétés générales des PTA/PAA et de leur comportement dans l'environnement	68

		Page
5-1	Accumulation de phosphates de triaryle/trialkylaryle dans les tissus de la truite arc-en-ciel	72
5-2	Effets toxiques d'une exposition aiguë aux phosphates de triaryle/trialkylaryle chez certains organismes aquatiques	74
5-3	Toxicité chronique des phosphates de triaryle/trialkylaryle chez certaines espèces	79
5-4	Concentrations du phosphate de triaryle/trialkylaryle dans l'eau provoquant une intoxication chronique	81
5-5	Résumé des résultats des études pharmacotoxicologiques des phosphates de triaryle/trialkylaryle	86
5-6	Résumé des données sur la toxicologie des phosphates de triaryle d'après les études de la Stauffer Chemical Company	93
5-7	Structure et neurotoxicité des phosphates de triaryle	99
5-8	Données comparatives sur la neurotoxicité des isomères du phosphate de tricrésyle chez le poulet	101
5-9	Neurotoxicité de certains phosphates cycliques de saligénine et d'aryle/alkylaryle chez la poule	103
5-10	Résumé des tests in vitro sur les effets mutagène et carcinogène des phosphates de triaryle (Stauffer Chemical Company)	106
7-1	Limites d'exposition permises en milieu professionnel pour le PTOC et le PTP dans plusieurs pays	125

LISTE DE FIGURES

		Page
2-1	Marché canadien des phosphates de triaryle/trialkylaryle	7
4-1	Voies possibles pour le transport et l'élimination des phosphates de triaryle/ trialkylaryle dans l'environnement	52
4-2	Corrélation entre la demi-vie d'hydrolyse du PTP et la valeur du pH par PTP ..	62

RÉSUMÉ ET RECOMMANDATIONS

Résumé

Il existe une quantité appréciable de documents (que le présent rapport passe en revue) portant sur les effets sur la santé et l'environnement des phosphates de triaryle et de trialkylaryle. Il subsiste cependant des lacunes, de sorte qu'on ne peut actuellement se prononcer de façon définitive sur l'effet écologique de ces phosphates organiques. Les principales caractéristiques de la question se dessinent néanmoins assez nettement pour qu'on puisse orienter nos recherches ultérieures.

1. Utilisations commerciales

Les phosphates de triaryle et de trialkylaryle ne sont pas fabriqués au Canada; nous en importons cependant 1300 tonnes par années du Royaume-Uni et des États-Unis. Ils servent comme plastifiants ignifugeants et dans la préparation de fluides fonctionnels.

On utilise les phosphates organiques surtout pour leur effet ignifugeant. À très haute température (au-dessus de 350°C), ils se décomposent et forment des acides phosphoriques concentrés. Les produits de cette décomposition thermique empêchent l'inflammation en favorisant la carbonisation des hydrocarbures du substrat (c'est-à-dire le plastique ou le fluide fonctionnel) et, en phase gazeuse, en faisant disparaître les radicaux libres qui propagent la réaction de combustion.

Les phosphates organiques font également d'excellents lubrifiants. Cette propriété leur vaut d'être utilisés comme additifs dans les huiles d'hydrocarbure lubrifiantes. On les utilise également comme fluides hydrauliques ignifugés.

Au Canada, 62% des phosphates de triaryle et de trialkylaryle sont utilisés pour la fabrication de plastiques (environ 800 tonnes en 1979). Ils servent principalement comme plastifiants ignifugeants dans le polychlorure de vinyle, puisqu'on retrouve dans ce dernier environ 90% des phosphates organiques qui entrent dans la fabrication des plastiques. Le polychlorure de vinyle ignifugé est lui-même utilisé dans le capitonnage des automobiles, les films transparents et les isolants utilisés en électricité. On emploi également les phosphates organiques dans les peintures, les revêtements, les adhésifs et certains caoutchoucs spéciaux.

Environ 38% (près de 500 tonnes par année) de phosphates de triaryle et de trialkylaryle servent à la fabrication de fluides fonctionnels. La majeure partie (environ 85%) de cette quantité est utilisée dans les fluides de commande à haute pression où leur propriété d'ignifugeant est essentielle (par exemple, dans les aciéries, en aviation, dans les compresseurs de gazoducs et dans les grosses turbines à vapeur); les autres 15% sont utilisés comme additifs dans les huiles lubrifiantes.

Au Canada, la consommation de phosphates de triaryle et de trialkylaryle ne devrait pas augmenter beaucoup à l'avenir. Il est probable que leur utilisation augmentera dans le polychlorure de vinyle, dans les fluides hydrauliques d'aviation ainsi que dans les huiles, car il n'existe apparemment pas de substituts satisfaisants pour ces usages. Cependant, dans le cas des autres applications (particulièrement comme fluides hydrauliques industriels), on s'attend à ce que leur emploi diminue, car on trouve de plus en plus de substituts, éventuellement moins coûteux.

2. Analyse et caractéristiques physiques et chimiques

La plupart des phosphates de triaryle et de trialkylaryle ayant des isomères et, les produits commerciaux étant généralement des mélanges d'esters, l'étude des effets écologiques et toxicologiques des phosphates organiques est assez complexe. Du point de vue des applications industrielles, c'est l'ensemble des propriétés du mélange qui importe, mais sur les plans écologique et toxicologique, il est intéressant de connaître leur composition moléculaire.

En général, les phosphates de triaryle et de trialkylaryle purs sont solides à la température ambiante; cependant, les produits commerciaux (à l'exception du phosphate de triphényle) se présentent sous forme de liquide visqueux. À 25°C, la pression de vapeur des phosphates organiques est d'environ 10^{-3} Pa; on peut les distiller à pression réduite, mais ils se décomposent avant d'atteindre leur point d'ébullition à la pression atmosphérique. Leur solubilité dans l'eau varie de moins de 1 mg/L à 100 mg/L, tandis que dans la plupart des solvants organiques ils peuvent être modérément ou même très solubles. Leur coefficient de séparation octanol/eau varie de 10^4 à 10^6. On a empiriquement calculé le coefficient d'absorption dans le sol (coefficient de séparation sol/eau) de certains d'entre eux: il est de l'ordre de 10^4.

L'hydrolyse des phosphates de triaryle et de trialkylaryle est plus rapide en milieu alcalin qu'en milieu neutre ou acide; il s'agit d'une attaque nucléophile par des ions hydroxyles ou des molécules d'eau sur l'atome de phosphore afin de former les diesters correspondants. L'hydrolyse de ces derniers est beaucoup plus lente que celle des mono-esters et des triesters.

Il est peu probable que la photolyse des phosphates de triaryle et de trialkylaryle survienne à des longueurs d'ondes supérieures à 290 nm. Leur oxydation en conditions naturelles est également improbable.

La chromatographie en phase gazeuse est la meilleure méthode d'analyse des phosphates de triaryle et de trialkylaryle. Réalisée au moyen d'un détecteur phosphosensible, cette technique permet de déceler des composés présents en quantités de l'ordre du milliardième ou même du billionième. Dans ces ordres de grandeurs, il faut avoir recours à des techniques de concentration (comme l'extraction par solubilisation et l'absorption) avant de réaliser

la chromatographie comme telle. On utilise aussi des méthodes non spécifiques comme la spectroscopie à l'ultraviolet ou à l'infrarouge et l'analyse par voie humide, mais elles ne servent qu'à déceler la présence des composés dans les échantillons.

3. Effets écologiques

Les phosphates de triaryle et de trialkylaryle qui pénètrent l'environnement proviennent des déversements ou des fuites accidentels provenant des circuits hydrauliques, ou des plastiques ignifugés. On a trouvé des esters dans l'air, dans l'eau et dans le sol ainsi que dans les organismes vivants (plus précisément les poissons et les plantes) qui provenaient des environs d'installations où l'on fabrique ou utilise ces produits. Des animaux domestiques ont été intoxiqués à l'occasion de déversements accidentels dans les stations de compression de gazoducs ainsi qu'à la suite de contaminations survenues dans les élevages. Chez l'homme, on a signalé un certain nombre de cas d'intoxications accidentelles.

Les poissons vivant dans des eaux contaminées par des esters accumulent ces derniers (quantité de l'ordre du milliardième). Ce phénomène a été étudié en laboratoire et les facteurs de concentration (variant de 200 à 2500) calculés sont généralement en accord avec les coefficients de séparation octanol/eau.

À en juger par les coefficients d'absorption dans le sol, la terre et les sédiments aquatiques peuvent piéger les phosphates de triaryle et de trialkylaryle. En effet, dans les échantillons de sédiments prélevés dans des eaux contaminées par des phosphates organiques, on a mesuré des concentrations (allant jusqu'à quelques millionièmes) environ mille fois plus élevées que dans l'eau.

La libération des phosphates de triaryle et de trialkylaryle dans l'atmosphère est principalement due à la formation d'aérosols à la suite des fuites dans les réseaux hydrauliques à haute pression. L'évaporation directe des phosphates contenus dans les fluides déversés, dans les eaux contaminées et dans les plastiques ignifugés peut être un autre mode de contamination, mais il est probablement négligeable.

L'eau est le principal mode de dispersion des phosphates de triaryle et de trialkylaryle. Toutefois, on a montré que dans les eaux naturellement alcalines, l'hydrolyse des esters est passablement rapide, de sorte que les polluants peuvent avoir disparu dans une proportion de 50% après une période de un à sept jours. Ces résultats sont considérablement plus élevés que ceux qu'on a obtenus avec de l'eau déminéralisée ou de l'eau naturelle stérile au même pH. Par conséquent, la dégradation microbienne constitue probablement un important, sinon le premier, mécanisme d'élimination des triesters en milieu aquatique. Néanmoins, les diesters formés par cette hydrolyse risquent d'être plus durables et ils sont assurément

beaucoup plus solubles que les triesters qui leur correspondent. À notre connaissance, l'effet des diesters de phosphate sur l'environnement n'a pas encore été étudié.

Les données sur le sort des phosphates de triaryle et de trialkylaryle dans le sol sont encore imprécises. Leur élimination se fait probablement par dégradation microbienne et, selon l'humidité du sol et son pH, peut-être par hydrolyse.

4. Toxicologie expérimentale

Les études portant sur l'intoxication aiguë d'espèces ayant une importance écologique ont été réalisées sur des poissons et des bovins. Chez les poissons, l'absorption des phosphates se fait principalement à la surface des branchies, mais l'administration du produit par voie orale produit également une intoxication, de même que chez les bovins.

L'histopathologie des cas étudiés correspond aux symptômes neurotoxiques, ces derniers se caractérisant essentiellement par la paralysie progressive. La dégénérescence des axones est précédée de leur démyélinisation; elle commence habituellement dans les faisceaux périphériques du système nerveux et gagne progressivement le centre dans les cas graves. Les symptômes neurotoxiques peuvent être retardés ou s'être atténués pour s'intensifier progressivement. Le rétablissement est lent et l'administration de doses élevées cause parfois la mort.

L'intoxication chronique des poissons produit également un effet neurotoxique progressif accompagné de changements limités des paramètres hématologiques et de la composition chimique du plasma. Il semble que la truite arc-en-ciel soit l'espèce la plus sensible.

On a effectué un certain nombre d'études in vitro; l'une d'entre elles a montré que les phosphates organiques entravent le fonctionnement normal du réticulum sarcoplasmique. D'autres ont permis d'établir qu'un certain nombre de champignons thermophiles sont capables de métaboliser les phosphates de triphényle et de tricrésyle.

De nombreuses études ont montré que les phosphates de triaryle et de trialkylaryle potentialisent les pesticides organophosphorés, notamment le malathion, tant chez les espèces visées que chez les autres. Cette potentialisation est due à l'action inhibitrice qu'exercent les triesters de phosphate sur les estérases comme l'acétylcholinestérase. Ainsi, les triesters de phosphate peuvent inhiber l'action des aliestérases sensibles au malathion, ce qui potentialise l'effet inhibiteur de ce produit sur la cholinestérase neurale.

C'est par des expériences sur des animaux de laboratoire qu'on a pu recueillir la plupart des données de base qui existent sur le mode d'action et l'effet des phosphates de triaryle et de trialkylaryle. Chez les mammifères, l'absorption de ce genre de produits par la peau

ou le tube digestif est rapide, tout comme son élimination par l'urine, la bile et les selles; ils s'accumulent dans toute une variété de tissus, mais surtout dans le foie, siège le plus fréquent de la métabolisation des phosphates organiques.

Les études sur l'intoxication aiguë chez les animaux de laboratoire portent plus particulièrement sur l'action anti-estérase des phosphates de triaryle et de trialkylaryle qui provoquent la paralysie, la dyspnée et enfin la mort. La neurotoxicité tardive ne se manifeste qu'une semaine ou deux après l'administration du produit et n'est précédée d'aucun signe avant-coureur; elle commence par la paralysie flasque et l'ataxie des membres postérieurs, puis se propage aux membres antérieurs, atteignant parfois la musculature du tronc dans les cas graves. L'intensité de l'affection dépend de la dose administrée et du produit.

Parmi les nombreux animaux de laboratoire qu'on a étudiés, le poulet et le chat sont apparemment les deux espèces les plus sensibles et les plus représentatives des réactions humaines. D'après la neuropathologie, la lésion primaire concerne l'axone, ce qui entraîne une démyélinisation qui s'accompagne d'une baisse de la conductivité de l'influx nerveux. On considère cette neurotoxicité, particulièrement dans le cas du phosphate de tri-o-crésyle, comme une dégénérescence wallérienne.

L'étude des relations entre la structure et l'activité d'un produit a permis d'établir que la formation de phosphate cyclique de saligénine et d'aryle par la métabolisation d'un phosphate de triaryle comportant au moins un groupement o-alkylphényle est reliée à la neurotoxicité. L'étude d'un très grand nombre de phosphates de triaryle a permis de conclure que l'effet de neurotoxicité tardive ne se manifeste que lorsque le composé en ortho porte un groupement alkyle lui-même porteur d'au moins un atome d'hydrogène sur le carbone. Par ailleurs, on sait que les phosphates de triaryle qui ne comportent qu'un groupement aryle porteur d'un alkyle en ortho sont plus toxiques que ceux qui comportent deux ou trois groupements alkylphényle en ortho.

Pour résumer, l'intoxication aux phosphates de triaryle et de trialkylaryle consiste essentiellement en une neurotoxicité tardive. L'effet toxique peut varier de façon appréciable selon le triester de phosphate considéré. En effet, certains polluants comme le phosphate de crésyle et de diphényle sont très neurotoxiques et agissent à des doses minimales de 10 à 15 mg/kg chez la poule, tandis que d'autres, notamment certains phosphates de trialkylaryle, sont probablement inoffensifs, puisqu'il faut des doses dépassant 5 g/kg pour obtenir un effet. Toutes les espèces étudiées sont sensibles à l'empoisonnement aux phosphates de triaryle et de trialkylaryle, à un degré variable selon le type, l'âge, le sexe, les conditions et la voie d'absorption.

5. Toxicologie humaine

Les données sur la toxicologie humaine des phosphates de triaryle et de trialkylaryle proviennent d'un petit nombre de cas d'intoxication, pour la plupart accidentels ou occasionnels.

Généralement, l'intoxication aiguë par voie orale provoque d'abord la nausée, des vomissements, des crampes abdominales et la diarrhée. Pour une dose donnée cependant, la gravité des effets immédiats varie considérablement d'un sujet à l'autre. En outre, l'intensité des effets aigus ne laisse rien prévoir de celle des symptômes tardifs caractérisés par le développement de la paralysie; celle-ci peut apparaître une semaine ou même un mois après l'intoxication aiguë et dans le cas d'une intoxication chronique elle peut être retardée encore plus longtemps. On pense que les effets neuraux sont cumulatifs en fonction de la dose: ainsi, il y aurait une relation presque directe entre l'administration d'une dose réduite pendant une période prolongée et la dose totale cumulée.

Les effets neuraux tardifs affectent les axones des nerfs sensoriels et moteurs; généralement, ils touchent d'abord les extrémités inférieures et se propagent progressivement; le sujet ressent des crampes, des douleurs, un engourdissement et des fourmillements dans les pieds, les mollets et les cuisses, puis ses orteils sont atteints de paralysie flasque; et, si l'exposition continue, la paralysie s'étend graduellement à toute la jambe. Si la dose est très élevée ou si le sujet est très sensible, l'affection peut gagner la moelle épinière supérieure, de sorte que les bras et les mains sont paralysés. Le système nerveux central supérieur et le système autonome sont très peu touchés. En clinique, on diagnostique une intoxication aiguë ou chronique aux triesters de phosphate simplement à la baisse de l'activité de la cholinestérase et plus particulièrement de la pseudocholinestérase sanguine.

Bref, chez l'homme, les signes de l'intoxication se rapprochent de ceux des animaux et comportent, comme chez ces derniers, l'apparition de symptômes neuraux tardifs, une longue période de rétablissement et l'absence de corrélation entre les effets évidents et les variations de la cholinestérase sanguine. Néanmoins, la mesure de l'activité de cette enzyme peut servir à établir un diagnostic au début de l'affection dans le cas d'une intoxication chronique. Bien que la plupart des données sur l'intoxication des êtres humains portent sur le phosphate de tri-o-crésyle, on peut supposer sans grand risque d'erreur que les autres triesters de phosphate auront les mêmes effets.

6. Réglementation

À partir des renseignements sur la réglementation que nous avons pu obtenir de 17 pays, nous avons constaté que les règlements portent sur des aspects très variés, notamment l'exposition sur les lieux de travail, les maladies industrielles justifiant le versement de prestations, l'étiquetage, les concentrations admissibles dans l'eau potable, les directives

sur l'élimination et la concentration d'additifs admissibles dans les aliments. Cependant, aucun de ces pays n'est décidé à établir une réglementation complète sur les phosphates de triaryle et de trialkylaryle.

En général, on s'accorde sur une réglementation ou des lignes directrices concernant l'exposition aux phosphates de triaryle sur les lieux de travail. Le phosphate de tri-o-crésyle et le phosphate de triphényle sont les composés qui ont reçu le plus d'attention; dans 12 pays, la limite tolérée sur les lieux de travail est celle établie par l'American Conference of Governmental and Industrial Hygienists soit 0,1 mg/m^3 pour le phosphate de tri-o-crésyle et 3 mg/m^3 pour le phosphate de triphényle.

Recommandations

1. Analyse des produits commerciaux

On connaît assez mal la composition réelle des produits commerciaux à base de phosphates de triaryle et de trialkylaryle. Par conséquent, il serait bon de les analyser pour déterminer quels phosphates organiques risquent de polluer notre environnement. La méthode analytique utilisée doit permettre de doser et d'identifier les composantes du mélange commercial à son état initial (les analyses nécessitant la fragmentation de l'ester en ses constituants phénoliques ou alcooliques ne permettent pas l'analyse toxicologique).

2. Toxicologie

Pour compléter l'analyse recommandée ci-dessus, il y aurait lieu d'établir un protocole expérimental clair pour pouvoir placer un produit sur une échelle de toxicité des composés (indépendante des impuretés qui peuvent accompagner le produit et qui sont parfois beaucoup plus toxiques) et établir plus précisément les différences de réaction selon les espèces. Il serait également utile de réaliser des études, notamment avec des espèces d'importance économique (par exemple les poissons et les bovins), sur les effets de l'exposition prolongée à des doses réduites.

3. Transport et dégradation dans l'environnement

La valeur du coefficient d'absorption des phosphates de triaryle et de trialkylaryle dans le sol signifie que ce milieu les piège. La plupart des phosphates organiques servent comme plastifiants ignifugés dans le polychlorure de vinyle; or la majorité des objets de plastique aboutissent dans les décharges. On ignore si les phosphates organiques peuvent migrer du plastique jusqu'au sol et on n'a que peu de renseignements sur leur transport et leur dégradation dans ce milieu; il y aurait donc lieu d'approfondir cette question.

Il serait également intéressant d'étudier les diesters produits par l'hydrolyse des phosphates de triaryle et de trialkylaryle. Si l'on en juge par les vitesses de réaction établies en laboratoire, les diesters seraient beaucoup plus durables dans l'eau que les triesters; si cette hypothèse est confirmée (par l'étude des vitesses en laboratoire et la mesure des diesters dans les échantillons prélevés dans l'environnement), il faudra étudier la toxicité des diesters de phosphate.

REMERCIEMENTS

Le présent rapport a pu être réalisé grâce au précieux concours des gouvernements fédéral et provinciaux et des représentants de l'industrie canadienne. Nous devons l'essentiel de la recherche documentaire nécessiare au projet à la diligence de Ramiro Trucco, recherchiste. Nous sommes également reconnaissants au comité de révision dont la critique constructive nous a été d'un grand secours dans l'élaboration du document final.

1. INTRODUCTION

1.1 Historique

Les esters organiques de l'acide phosphorique, particulièrement les phosphates de triaryle et de trialkylaryle (appelés collectivement phosphates de triaryle/trialkylaryle ou PTA/PAA dans le présent rapport), sont très utilisés comme ignifugeants dans les produits industriels et de consommation ininflammables. Ces esters ne sont pas fabriqués au Canada, mais on en importe annuellement quelque 1300 tonnes. On les utilise principalement comme plastifiants dans le polychlorure de vinyle (56%) ainsi que dans les fluides fonctionnels (38%).

On connaît ces esters depuis plus d'un siècle (le phosphate de triphényle fut fabriqué pour la première fois en 1854[1]), mais ce n'est qu'au cours des années 20 qu'on a commencé à les utiliser commercialement comme plastifiants dans les matériaux cellulosiques[2]. De nos jours, on les utilise comme plastifiants ignifugeants dans les produits automobiles et ménagers; ils servent également comme lubrifiants dans les fonderies et les compresseurs de pipeline, comme fluide de commande hydraulique dans les grosses turbines des centrales électriques et comme fluide hydraulique dans l'aviation. En outre, ce sont de bons lubrifiants qu'on ajoute aux huiles destinées à cet usage.

On s'inquiète de l'usage des PTA/PAA (particulièrement du phosphate de tri-o-crésyle) surtout à cause de leur neurotoxicité à retardement pour les animaux. Cet effet se manifeste par une paralysie progressive qui entraîne la mort dans les cas graves. Au cours des 50 dernières années, on a rapporté de nombreux cas d'empoisonnement accidentel tant chez les humains que chez les animaux domestiques. On a pu reproduire expérimentalement des effets semblables chez le poisson.

Les phosphates de triaryle/trialkylaryle pénètrent dans l'environnement à l'occasion de déversements accidentels et de fuites dans les circuits hydrauliques, au cours de l'élimination des huiles usées et des fluides fonctionnels ainsi que par le lessivage des plastifiants PTA/PAA contenus dans les matériaux plastiques dans les décharges contrôlées. On a trouvé des traces de PTA/PAA dans des échantillons d'air, d'eau et de terre. Ces composés ont tendance à se concentrer dans les sédiments aquatiques et peut-être dans les sols. On a observé une bio-accumulation chez le poisson. L'hydrolyse et la biodégradation sont probablement les deux principaux processus d'élimination des PTA/PAA.

En 1979, le Canada plaçait les phosphates de triaryle et les substances apparentées dans la catégorie III des substances étudiées dans le cadre de la Loi sur les contaminants de l'environnement[3]. Les substances de la catégorie III sont définies comme étant des "substances qui peuvent mettre sensiblement en danger la santé ou l'environnement et sur lesquelles il faut obtenir de plus amples renseignements (concernant entre autres leur toxicité et les quantités utilisées)".

Le présent rapport n'est qu'une partie de l'effort de recherche de renseignements.

1.2 Objet

Les ministères de l'Environnement et de la Santé nationale et du Bien-être social ont décidé que les 11 PTA/PAA suivants devaient être étudiés:

phosphate de triphényle	PTP
phosphates de tricrésyle	PTC
(phosphate de tri-o-crésyle)	PTOC
phosphates de trixylyle	PTX
phosphates de crésyle et de diphényle	PCD
phosphates d'isopropylphényle et de diphényle (mélange de phosphates d'isopropylphényle/phényle)	PIPD
phosphates de t-butylphényle et de diphényle (mélange de phosphates butylphényle/phényle)	PBPD
phosphate de tri-isopropylphényle	PTIP
phosphate de nonylphényle et de diphényle	PNPD
phosphate de dibutyle et de phényle	PDBP
phosphate de 2-éthylhexyle et de diphényle	PEHD
phosphate d'isodécyle et de diphényle	PIDD

Le présent rapport est une revue des publications portant sur ces composés. On y détermine les domaines où les données sont insuffisantes pour évaluer les effets des composés sur l'environnement et les études qui pourraient être effectuées afin de combler ces lacunes.

1.3 Présentation

Pour aborder la question des effets des PTA/PAA sur l'environnement et la santé, il faut d'abord déterminer dans quelle mesure ces produits sont utilisés. Par conséquent, le présent rapport débute par une description de l'utilisation et de la consommation des PTA/PAA au Canada.

Cette partie est suivie d'une description des caractéristiques physiques et chimiques des esters ainsi que des techniques analytiques utilisées pour les doser. On y souligne l'importance de la structure ainsi que les difficultés que présente l'identification d'un PTA/PAA particulier.

Vient ensuite une revue des mécanismes de transport et de dégradation des PTA/PAA dans l'environnement. On indique les voies et mécanismes qu'on a expérimentalement vérifiés et, comme certains points restent obscurs, on donne les hypothèses sur le transport et la dégradation qu'on a trouvées dans les publications.

Les aspects toxicologiques sont présentés en deux chapitres. Le premier concerne la toxicologie environnementale; on y présente des données sur les milieux importants et sur des expériences réalisées sur des animaux de laboratoire. On insiste sur le rapport étroit qui existe entre la structure et la toxicité d'un produit ainsi que les variations de la toxicité selon l'espèce animale étudiée. Enfin, on fait un portrait critique des recherches sur les mécanismes de la neurotoxicité. Le second chapitre traite de la toxicologie humaine; les renseignements qu'on y présente ont été recueillis principalement à l'occasion de cas d'intoxication accidentelle. On met en parallèle les résultats obtenus par expérimentation sur les animaux et les effets cliniques observés chez l'homme.

Le dernier chapitre traite des règlements et des directives qui régissent l'usage des PTA/PAA dans un certain nombre de pays. Bien que, de façon générale, la réglementation soit incomplète, elle est très diversifiée. Tantôt on se place d'un point de vue général (certains PTA/PAA sont considérés comme toxiques), tantôt la réglementation est plus spécifique (limites d'exposition sur les lieux de travail) et stipule que l'empoisonnement aux PTA est une maladie pour laquelle on peut bénéficier de prestations ou permet l'utilisation de certains PTA comme additifs dans les matériaux d'emballage des aliments.

2. ASPECTS COMMERCIAUX DES PHOSPHATES DE TRIARYLE/TRIALKYLARYLE AU CANADA

2.1 Introduction

Les phosphates de triaryle/trialkylaryle ne sont pas fabriqués au Canada. D'après les publications et nos entretiens avec des représentants de l'entreprise privée, on estime que quelque 1300 tonnes sont importées chaque année (voir partie 2.3).

Le Tableau 2-1 donne le nom des importateurs, la marque de commerce de leurs produits et le principal constituant chimique de ces derniers. Les produits commerciaux se présentent sous forme de mélange de triesters (voir chapitre 3).

Le présent chapitre porte sur les usages actuels qu'on fait des PTA/PAA au Canada; on y indique aussi les usages et la consommation prévus.

2.2 Usages

Les PTA/PAA servent principalement comme plastifiants et comme fluides fonctionnels. On désigne par ce dernier terme les produits (par exemple les fluides hydrauliques et les lubrifiants) qui remplissent une fonction mécanique, par opposition à ceux qu'on incorpore dans une matrice de plastique.

Comme plastifiants, ils servent surtout dans le polychlorure de vinyle (PCV) où ils jouent aussi le rôle d'ignifugeant. Selon l'usage qu'on en fait, les fluides fonctionnels contenant des PTA/PAA se divisent en cinq catégories: les fluides hydrauliques industriels, les fluides de compresseur de gazoduc, les additifs des huiles, les fluides de commande de turbine à vapeur et les fluides hydrauliques d'aviation. Les PTA/PAA servent à d'autres usages, mais comme ces derniers mobilisent moins de 10% du marché, on les a placés dans la catégorie générale des plastiques.

On décrit à la Figure 2-1 les principaux aspects du marché canadien des PTA/PAA. Les valeurs de 1979 sont des estimations établies d'après les renseignements que les fournisseurs nous ont donnés. La consommation totale des PTA/PAA dans les principaux domaines est indiquée au Tableau 2-2. On peut voir qu'ils sont surtout utilisés dans la fabrication des PCV (56%), la demande pour la fabrication des fluides hydrauliques industriels (19%) venant en seconde place. Quant aux autres usages, aucun d'entre eux ne représente plus de 10% de la consommation totale: les stations de pompage des gazoducs viennent en troisième place avec 9% de la consommation totale.

Tableau 2-1 Phosphates de triaryle/trialkylaryle vendus au Canada en 1979

Compagnie	Marque commerciale	Principal constituant*	Abréviation
Ciba-Geigy	Reofos 50	Phosphate de tri-isopropylphényle	PTIP
	Reofos 65 Reofos 95 Reofos 110	Phosphate de diisopropylphényle et de phényle	
		Phosphate d'isopropylphényle et de diphényle	PIPD
	Reolube HYD70 Reolube HYD110 Reolube HYD 350		
Stauffer	Fyrquel GT	Phosphate de t-butylphényle et de diphényle	PBPD
	Phosflex 51B Phosflex 41B**	Phosphate d'isopropylphényle et de diphényle	PIPD
Monsanto	Santicizer 141	Phosphate de 2-éthylhexyle et de diphényle	PEHD
	Santicizer 148	Phosphate d'isodécyle et de diphényle	PIDD
	Skydrol LD4**	Phosphate de tributyle Phosphate de dibutyle et de phényle	PDBP
	Skydrol 500B	Phosphate de tributyle Phosphate de dibutyle et de phényle	PDBP
Chevron	Chevron - 4	Phosphate de tributyle Phosphate de trialkylphényle	
Erco	Pliabrac 521 Pliabrac 524	Phosphates de triaryle synthétique non spécifiés	
	Phosphate de tricrésyle - ordinaire	Phosphates de tricrésyle (naturel)	PTC
	Phosphate de tricrésyle - qualité x	Phosphate de trixylyle (naturel)	PTX
	Phosphate de crésyle et de diphényle	Phosphate de crésyle et de diphényle (naturel)	PCD
F.M.C. (par Canada Colour and Chemical Ltd.)	Kronitex TGP	Phosphate de tricrésyle (naturel)	PTC

* Nom chimique du principal constituant.
** Récemment introduit sur le marché canadien.

NOTE Seuls les produits couramment vendus au Canada figurent au tableau ci-dessus. Il existe d'autres phosphates de triaryle et de trialkylaryle, mais on n'en a pas vendu jusqu'ici.

Les PTA/PAA produits au moyen d'acide crésylique (mélange de phénol, de crésols et de xylols) sont dits "naturels", tandis que ceux produits au moyen de mélanges connus de phénols (et d'alcools) sont dits "synthétiques".

2.2.1 Plastiques

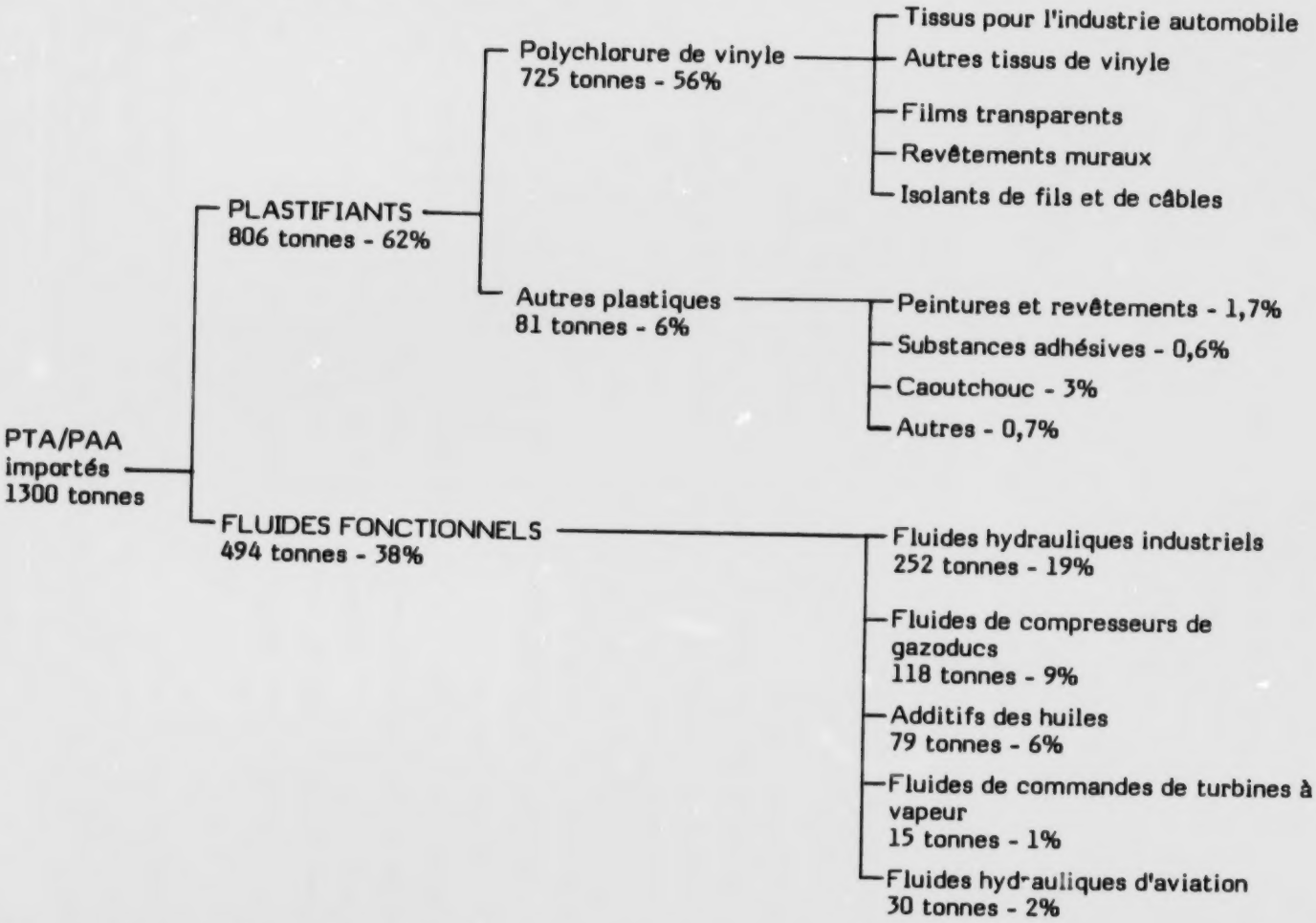
Les phosphates de triaryle et de trialkylaryle sont d'excellents plastifiants ignifugeants des PCV. Une é ıde sur l'utilisation des ignifugeants en 1976 en Ontario a révélé que les PTA/PAA ne servent à la fabrication d'aucun autre plastique que le PCV[4] cependant on les utilise dans les adhésifs, les encres et les revêtements, bien que de moins en moins fréquemment, selon les industriels. En ajustant la projection des données de 1976 à la situation actuelle telle que les entrepreneurs nous la décrivent, on estime qu'au moins 90% (725 tonnes) des PTA/PAA utilisés comme plastifiants ignifugeants (fluides non fonctionnels) servent à la fabrication des PCV.

Aux États-Unis, on utilise surtout les phosphates organiques comme ignifugeants dans le PCV[5,6]. En 1976, ils représentaient 50% des ignifugeants dans ce genre de plastique, soit 83% de tous les PTA/PAA plastifiants[5]. Les industriels estiment que le marché canadien est semblable au marché américain.

Il existe d'autres produits ignifugeants, notamment le trioxyde d'antimoine, mais ce ne sont pas des plastifiants. Le PCV rigide ne contient aucun plastifiant; par ailleurs, on n'y ajoute aucun ignifugeant car la résine de polychlorure de vinyle comme telle remplit cette fonction (le PCV rigide représente 45% du PCV consommé au Canada[7]). L'addition d'un plastifiant réduit la teneur totale du produit en chlorure, ce qui en augmente l'inflammabilité; cet effet est encore plus marqué si le plastifiant est un phtalate car la proportion de substances inflammables s'accroît alors dans le produit[6]. Environ 20% de tous les types de PCV contiennent un ignifugeant.

Le PCV traité à l'ignifugeant sert surtout dans les tissus pour l'industrie automobile, dans le revêtement des fils et des câbles, dans les films de vinyle et dans les revêtements muraux de vinyle. On préfère utiliser les phosphates organiques comme ignifugeants car ils remplissent également le rôle de plastifiants; toutefois ils deviennent de plus en plus coûteux de sorte que l'intérêt pour des produits meilleur marché va croissant. La plupart du temps on choisira le trioxyde d'antimoine comme ignifugeant et des phtalates comme plastifiants. Dans certains cas cependant, il est impossible d'utiliser le trioxyde d'antimoine comme ignifugeant car il produit une pigmentation qui limite les mélanges de couleur. Par ailleurs, les phosphates organiques sont les seuls ignifugeants qui permettent la fabrication de films transparents ou de produits de couleur sombre correspondant à leur définition de couleur.

Figure 2-1 Marché canadien des phosphates de triaryle/trialkylaryle



NOTE Les valeurs en tonnes correspondent à la consommation de 1979. On indique en outre la proportion du marché total affectée à chaque catégorie.

Tableau 2-2 Répartition des phosphates de triaryle/trialkylaryle selon l'utilisation au Canada

Plastifiants	62%
PCV	56%
Peintures et revêtements	2%
Substances adhésives	1%
Caoutchouc	3%
Autres	1%
Fluides fonctionnels	38%
Fluides industriels hydrauliques	19%
Gazoducs	9%
Additifs des huiles	6%
Fluides hydrauliques d'aviation	2%
Turbines à vapeur	1%

Comme les trois phosphates organiques servant de plastifiants ignifugeants (phosphates de triaryle, de trialkylaryle et de trialkyle) possèdent des propriétés légèrement différentes, on destine chacun d'entre eux à des utilisations en particulier. Ainsi, les phosphates de triaryle sont les meilleurs ignifugeants, tandis que les phosphates de trialkylaryle sont les plastifiants les plus efficaces. Quant aux phosphates de trialkyle, ce sont de moins bons ignifugeants, mais comme plastifiants, ils sont particulièrement efficaces à basse température[6]. Nous manquons malheureusement de renseignements pour définir l'usage de chacun de ces trois composés au Canada. En effet, à l'exception du PTC, les composés ne sont vendus que par une seule entreprise (voir Tableau 2-1), de sorte que les renseignements sur l'utilisation d'un composé en particulier sont le secret des fournisseurs intéressés.

Selon les estimations, 3% des PTA/PAA servent de plastifiants ignifugeants dans la fabrication du caoutchouc. Comme dans le cas du PCV, les industries choisissent le PTA/PAA en fonction des caractéristiques ignifuges, plastiques et à basse température qu'ils désirent obtenir.

La fabrication des peintures et des revêtements mobilise probablement de 2 à 3% des PTA/PAA consommés au Canada. On les incorpore aux pigments pour faciliter leur dispersion; ces mêmes pigments sont aussi utilisés dans les thermoplastiques, notamment l'ABS[8]. Les PTA/PAA entrent aussi dans la composition des peintures-laques acryliques pour les automobiles ainsi que dans les peintures-laques nitrocellulosiques servant à la finition des meubles[8]. Les industriels soulignent cependant que l'utilisation des PTA/PAA dans les peintures et les revêtements n'offre pas de possibilités d'expansion.

À notre connaissance, la fabrication des adhésifs est le seul autre domaine où l'on emploie des PTA/PAA au Canada[4]. Dans le cas des produits lamellés-collés nécessitant l'emploi d'un adhésif ignifugé, on utilise un phosphate organique comme plastifiant[8]. D'après des données recueillies aux États-Unis, on destinerait à cet usage jusqu'à 1% des PTA/PAA employés dans les fluides non fonctionnels.

2.2.2 Fluides fonctionnels

Les phosphates de triaryle/trialkylaryle servent comme fluides fonctionnels ou entrent dans leur fabrication pour leurs propriétés ignifugeantes. On a divisé ces fluides fonctionnels en 5 catégories et dans les pages suivantes, on décrit l'usage qu'on fait de chacun d'entre eux.

Les trois premières catégories (fluides hydrauliques industriels, fluide de compresseurs de gazoducs et fluides de commande de turbines à vapeur) comprennent les produits où prédominent les PTA/PAA, ce qui n'est pas le cas des additifs et des fluides hydrauliques d'aviation, les deux autres catégories.

2.2.2.1 Fluides hydrauliques industriels

Dans le cas d'un mécanisme hydraulique fonctionnant à haute température, l'utilisation d'un fluide hydraulique ignifugé est le seul moyen d'éviter les incendies. Or, non seulement les phosphates de triaryle/trialkylaryle sont-ils ignifugeants, mais ils ont aussi d'excellentes qualités anti-usure, ce qui les rend idéals comme fluides hydrauliques dans ce domaine.

Les fluides hydrauliques industriels servent surtout dans les aciéries et dans les usines de fabrication de moteurs d'automobile.

En général, dans les aciéries, le mécanisme de commande hydraulique des portes de haut fourneau est rempli d'un phosphate organique; c'est probablement aussi le cas des autres mécanismes hydrauliques des aciéries dans lesquels les risques d'inflammation sont élevés.

De même, dans les usines où l'on moule des moteurs, les mécanismes de commande hydraulique du moulage sont remplis d'un fluide hydraulique ignifugé. Celui-ci sert probablement aussi dans la plupart des opérations de moulage et de fonderie, mais ce secteur est peu important par comparaison aux deux précédents.

L'escalade du prix des fluides hydrauliques à base de phosphates organiques incite les industries à chercher des produits meilleur marché. Il semble que les fluides hydrauliques composés d'eau et de glycol prennent le pas sur les phosphates organiques[10].

D'après les renseignements recueillis auprès des fournisseurs, on estime que les fluides hydrauliques d'usage industriel composés de phosphates organiques représentent environ 51% des fluides fonctionnels à base de PTA/PAA consommés au Canada, soit environ 252 tonnes pour l'année 1979.

2.2.2.2 Fluides utilisés dans les compresseurs de gazoducs

Comme le gaz naturel est très inflammable, il est capital de réduire au minimum les risques d'incendie dans les stations de compression le long des gazoducs. Par conséquent, les compresseurs contiennent des fluides fonctionnels ignifugés. Comme c'est le cas des fluides hydrauliques d'usage industriel, il semble que les fluides d'eau et de glycol qui se vendent moins cher gagnent une portion grandissante de ce

marché[11]. On estime que les fluides fonctionnels à base de phosphates organiques employés pour cet usage représentent environ 24% (118 tonnes) de la consommation courante de ces produits au Canada.

2.2.2.3 Fluides de commande de turbines à vapeur

Les gigantesques turbines à vapeur qu'on trouve dans les centrales électriques de construction récente sont dotées d'un mécanisme de commande hydraulique pour lequel on recommande habituellement d'utiliser du phosphate de triaryle. Dans les petites centrales de construction moins récente, les commandes sont mécaniques, et dans les centrales hydro-électriques la température est relativement basse et l'apport d'énergie ne varie pas assez pour qu'on y utilise des substances ignifugées.

Le fluide de commande des grosses turbines à vapeur se trouve dans des réservoirs d'une capacité d'environ 4500 L qu'on garde toujours pleins. La quantité de phosphates organiques vendue pour cet usage ne représente pas uniquement le fluide qu'il faut normalement remplacer, mais comprend également celui qu'on achète à l'occasion de la construction de nouvelles turbines. On estime qu'en 1979 le fluide servant au fonctionnement des turbines à vapeur représentait environ 2% (15 tonnes) de la totalité des fluides fonctionnels à base de PTA/PAA consommés au Canada.

2.2.2.4 Additifs de l'huile

Les PTA/PAA ont non seulement de bonnes caractéristiques anti-usure, comme on l'a mentionné auparavant, mais aussi un excellent comportement face aux pressions extrêmes[9]. Ces caractéristiques leur valent d'être utilisés assez souvent comme additifs dans les fluides à base d'hydrocarbures qui servent aussi bien comme lubrifiants que comme fluides hydrauliques, remplissant parfois ces deux fonctions en même temps.

La concentration des phosphates de triaryle ou de trialkylaryle dans ces huiles est généralement inférieure à 2% et fréquemment à 0,5%. Selon un rapport américain, les huiles qui contiennent ce genre d'additifs sont destinées à des usages très variés: huiles de coupe dans la fabrication des métaux, huiles à machine (surtout pour le cuivre et le laiton), huiles des turbines à vapeur, fluides hydrauliques ou de transmission de la machinerie agricole, huiles d'engrenage de bateau, fluides de transmission de camions et d'automobiles, amortisseurs sur certains wagons de marchandises et lubrifiants réfrigérants utilisés dans la réfrigération commerciale[8]. Selon les renseignements recueillis auprès des industries, les additifs de l'huile représentent 6% (79 tonnes) des PTA/PAA consommés au Canada.

2.2.2.5 Fluides hydrauliques d'aviation

En vertu de la loi, l'utilisation des fluides hydrauliques ignifugés est obligatoire dans les avions commerciaux. Ces fluides sont différents de ceux qu'on a décrits dans la partie 2.2.2.1, car ils sont à base de phosphate de trialkyle, habituellement un tributyle, ainsi qu'un phosphate de trialkylaryle et des additifs[13]. Le phosphate de dibutyle et de phényle est le PTA/PAA le plus souvent utilisé[8]. Ce sont les additifs et, dans une moindre mesure, les proportions relatives de phosphate d'alkyle et de phosphate d'alkylaryle qui distinguent les différents fluides hydrauliques utilisés en aviation. Les additifs contiennent aussi parfois des phosphates organiques. D'après les usagers commerciaux et militaires, il semble que la consommation de phosphate de trialkylaryle dans les fluides hydrauliques d'aviation représente environ 2% du total des PTA/PAA consommés au Canada, soit quelque 30 tonnes pour l'année 1979.

2.3 Facteurs affectant la consommation

Les renseignements sur la consommation de PTA/PAA qui paraissent dans le présent rapport nous ont été donnés par les fournisseurs et, dans une moindre mesure, par les principaux usagers. Le Canada ne fabrique aucun PTA/PAA, mais il en importe du Royaume-Uni et des États-Unis; environ 64% de son approvisionnement total vient du Royaume-Uni.

Les principaux fournisseurs vendent leurs produits directement à leurs clients importants et indirectement, par l'entremise de distributeurs, à leurs moins gros clients des marchés spécialisés. Le Canada importe probablement aussi des PTA/PAA sous forme d'additifs dans certains mélanges d'huiles qu'on trouve chez les distributeurs. On ignore cependant la quantité de PTA/PAA introduite au Canada par les fournisseurs dont le nom ne figure pas au Tableau 2-1.

On estime qu'en 1979, un total de 1300 tonnes de PTA/PAA ont été importées au Canada.

Le phosphate de tricrésyle est le seul phosphate de triaryle au sujet duquel on dispose de données publiées: on indique au Tableau 2-3 les quantités de PTC importées de 1976 à 1979. Comme on peut le voir, les valeurs accusent une baisse remarquable depuis 1977, ce qui peut s'expliquer soit par l'utilisation d'un autre PTA/PAA, soit par son remplacement par un produit meilleur marché.

Le prix des PTA/PAA a régulièrement monté ces dernières années: celui des PTC et PTX naturels a cependant augmenté plus rapidement que celui des PTA/PAA synthétiques. La baisse des importations de PTC reflète probablement cette situation.

Tableau 2-3 Importations de phosphate de tricrésyle[12]

	Tonnes
1976	447
1977	555
1978	384
1979	124

Selon une analyse du marché canadien, on avait prévu qu'en 1977 la consommation des PTA/PAA serait de 1360 tonnes ou moins[11]. Les données de cette étude nous ont permis d'estimer à 1300 tonnes ou moins la consommation en 1979. Ces résultats viennent confirmer l'opinion des industriels: selon eux, le marché serait passablement stable, les ventes baissant dans les secteurs où il est possible d'utiliser d'autres produits et croissant légèrement dans le cas des produits qu'il est impossible de remplacer.

2.4 Évolution du marché

Il est difficile de prévoir l'utilisation des PTA/PAA, car un enchevêtrement de facteurs quasi inextricables conditionne le marché. On a tendance à utiliser des substituts dans la mesure du possible, si bien qu'à la longue, on n'utilisera les phosphates que lorsqu'il sera impossible de les remplacer pour un prix raisonnable. Dans une étude américaine, on mentionne que "l'avenir de ces produits chimiques est incertain car leurs effets sur l'environnement et la santé suscitent des inquiétudes, et plus particulièrement dans le cas des PTC et PCD; le tableau est en outre compliqué par la hausse substantielle du prix du crésol (acide crésylique) qu'on a enregistrée depuis 1974, l'accroissement des besoins en fluides fonctionnels ignifugés et en plastifiants ignifugeants pour lesquels les phosphates de triaryle conviennent à merveille et enfin la création de produits moins chers en remplacement de ceux qu'on utilise beaucoup"[8]. Cette constatation vaut également pour le marché canadien. Dans les pages suivantes, nous étudions l'évolution possible de l'utilisation des PTA/PAA dans les catégories où ils sont le plus employés.

2.4.1 Plastifiants

L'utilisation des PTA/PAA comme plastifiants dans le PCV est déjà limitée aux cas où les autres produits n'offrent pas de résultats satisfaisants (voir partie 2.2.1). Cependant ce secteur est toujours en croissance, et il dépend largement de l'industrie de l'automobile; or, la production diminue dans ce secteur et la consommation des PTA/PAA en fera autant si cette tendance persiste. Selon les industriels, l'utilisation de PCV ignifugé aux PTA/PAA dans d'autres produits que ceux de l'automobile devrait augmenter lentement.

Dans le cas des autres fluides non fonctionnels, les industriels considèrent que l'utilisation des PTA/PAA (voir Figure 2-1) est à la baisse, mais les pertes ne sont pas très importantes car ces produits ne mobilisent que 6% du marché total.

2.4.2 Fluides fonctionnels

L'utilisation des PTA/PAA comme fluides fonctionnels correspond à 38% environ de la consommation courante de ces composés. Selon les industriels, on les emploierait de moins en moins dans les fluides hydrauliques industriels et dans les stations de pompage de gaz, car les mélanges d'eau et de glycol coûtent moins cher, si bien qu'ils enlèvent une part de plus en plus importante de ces marchés. Il n'y a aucune raison de croire que cette demande se modifiera. Actuellement, 75% des PTA/PAA utilisés dans les fluides fonctionnels servent dans les fluides hydrauliques industriels et dans les stations de pompage de gaz naturel. L'affaiblissement d'un secteur aussi important aura des effets appréciables sur l'ensemble de la consommation des PTA/PAA.

On ne s'attend à aucune diminution de l'utilisation des PTA/PAA comme additifs des huiles, car ils confèrent au produit final des propriétés bien spécifiques qui semblent impossibles à obtenir avec d'autres composés[10]. On prévoit donc une croissance régulière de ce secteur du marché.

L'emploi des PTA/PAA dans les turbines à vapeur dépend de la construction de nouvelles grandes centrales nucléaires ou alimentées aux combustibles fossiles. Ce secteur est limité car il ne représente que 1% du marché, mais on s'attend à y enregistrer une légère croissance à moins que les fabricants d'équipement ne relâchent leurs exigences sur les fluides de mécanisme de commande, ce qui entraînerait la disparition complète de ce marché.

Les fluides hydrauliques utilisés en aviation représentent actuellement 2% de la consommation totale de PTA/PAA au Canada. Récemment, on en aurait introduit un nouveau type appelé Skydrol LD4, qui contiendrait jusqu'à 31% de PDBP.Selon un important usager de ces fluides, le nouveau produit est plus léger que les anciens, ce qui pourrait lui assurer une grande partie du marché[13]. Le cas échéant, la consommation des PTA/PAA augmenterait de façon appréciable, car les fluides qu'on utilise actuellement ne contiennent apparemment que 12% de PDBP.

En général, le marché des PTA/PAA utilisés dans les fluides fonctionnels ne devrait pas augmenter car déjà on les remplace dans les secteurs où ils sont principalement utilisés, notamment dans les fluides hydrauliques industriels et les compresseurs de gaz. On s'attend à ce qu'ils soient plus utilisés dans les autres catégories, mais cette augmentation ne suffirait pas à compenser les pertes.

2.4.3 Évolution du marché dans son ensemble

Une part de plus en plus importante des PTA/PAA consommés au Canada sera probablement utilisée pour la fabrication de PCV, le seul secteur important où l'on s'attend à une augmentation. Par ailleurs, l'utilisation des PTA/PAA comme additifs de l'huile, comme fluides hydrauliques en aviation et peut-être même comme fluides de commande de turbines à vapeur augmentera également. Dans les autres secteurs, on essaie de les remplacer dans la mesure du possible.

Il faut préciser qu'il est généralement compliqué de remplacer les PTA/PAA par d'autres fluides fonctionnels car le matériau d'étanchéité compatible avec les phosphates organiques l'est rarement avec le produit de remplacement[10]. Il semble que certains usagers songent néanmoins à ce genre de modification.

À long terme, les PTA/PAA deviendront probablement si chers qu'ils disparaîtront du marché à l'exception de quelques secteurs (dans certains PCV d'une qualité particulière, dans les additifs de l'huile et les fluides hydrauliques d'aviation) où il reste encore à trouver un substitut acceptable, dont on ne tient pas compte dans le présent rapport.

3. PROPRIÉTÉS, CARACTÉRISTIQUES ET ANALYSE

3.1 Introduction

L'étude des phosphates de triaryle/trialkylaryle est compliquée par la grande variété de leurs formes isomériques. En outre, dans les produits commerciaux, ils se présentent généralement sous forme de mélanges d'esters dont la composition exacte dépend non seulement des phénols (et alcools) qui ont servi à leur fabrication, mais aussi des conditions physiques de la synthèse.

Pour que l'étude des effets de ces produits sur l'environnement et la santé soit vraiment complète, il faudrait identifier tous les PTA/PAA qu'ils contiennent et déterminer leurs propriétés (physiques, chimiques et toxicologiques). Toutefois, dans de nombreux cas ces renseignements sont inexistants et, au mieux, il demeurent incomplets. Ce n'est que tout récemment qu'on a mis au point des méthodes analytiques permettant l'identification directe de constituants individuels; jusqu'ici on appliquait des méthodes indirectes basées sur l'identification des produits de décomposition (par exemple les produits de l'hydrolyse) et des méthodes non spécifiques (par exemple la colorimétrie).

Dans le présent chapitre, on passe en revue les publications sur la structure et l'identité des composés, sur leurs propriétés physiques et chimiques ainsi que sur les méthodes d'analyse utilisées.

La partie sur la structure et l'identité concerne principalement les diverses formes isomériques sous lesquelles un ester donné peut se présenter ainsi que les différents produits qu'on peut obtenir par phosphorylation d'un mélange de phénols (et d'alcools), car la composition moléculaire d'un mélange est un indice de ses effets environnementaux et toxicologiques.

On aborde séparément les propriétés physiques des composés à l'état pur et des mélanges commerciaux (on fournit dans le chapitre suivant, aux parties 4.5.1.1. et 4.5.2.1, des données additionnelles sur la dispersion dans l'environnement, notamment la pression de vapeur des produits commerciaux, la solubilité de composés simples accompagnés d'impuretés et le coefficient de partage octanol/eau). Dans le cas de l'application commerciale de ces produits, ce sont les propriétés de l'ensemble du mélange qu'il importe de connaître; cependant, lorsqu'il s'agit de leur effet sur l'environnement, il est plus intéressant de connaître les propriétés de chacun de leurs constituants.

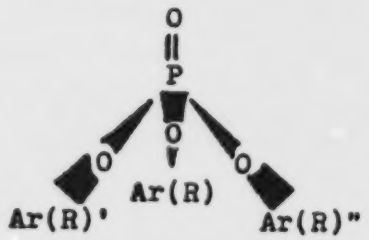
Dans la partie sur les propriétés chimiques, on donne une brève description de la fabrication des esters (qui ne se fait pas au Canada), car elle nous renseigne sur la composition des produits commerciaux. En outre, on décrit brièvement le mécanisme de l'ignifugation et de l'effet plastifiant. On revoit aussi les réactions qui président à l'hydrolyse des esters car elles jouent un rôle important dans la dégradation de ces produits.

On s'intéresse avant tout aux méthodes d'analyse modernes permettant l'identification directe et la quantification des esters, mais on mentionne également des méthodes moins spécifiques, ces dernières servant dans les études générales pour déterminer la présence d'esters dans des échantillons de l'environnement.

3.2 Structure et identité

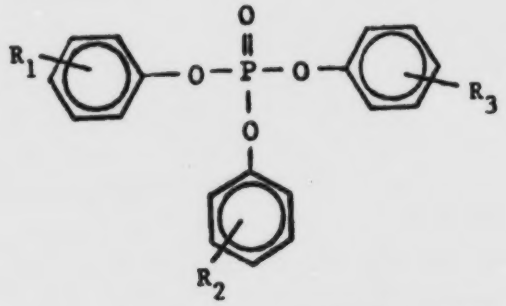
3.2.1 Structure

Les phosphates de triaryle/trialkylaryle ont une forme pratiquement tétraédrique:



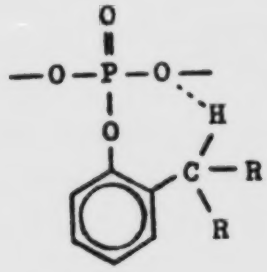
où les groupements aryle (alkyle), Ar(R), Ar(R)' et Ar(R)", peuvent être identiques ou différents. Les angles des liaisons O-P-O sont voisins de 109^{o} ce qui semble indiquer que, selon la théorie des liaisons de valence, l'orbitale de l'atome de phosphore central est un hydride sp^{3};[14]. Lorsque le composé comprend des groupements de grande taille ou asymétriques, l'effet stérique et la répulsion électrostatique qu'ils produisent peuvent détruire cette symétrie.

Afin de faciliter la compréhension, on représente habituellement la structure des esters en deux dimensions comme dans l'illustration suivante:



où R_1, R_2 et R_3 sont des groupements alkyle ou des atomes d'hydrogène. On peut ainsi décrire plus facilement la structure des produits intermédiaires qui se forment au cours de certaines réactions chimiques.

La toxicité des PTA/PAA est étroitement reliée à leur structure. Ainsi, la présence d'un atome d'hydrogène en position alpha sur un groupement alkyle substitué en position ortho est un signe que le produit peut être neurotoxique, car la proximité de l'atome d'hydrogène et de la liaison P-O-C de l'ester, comme le montre la figure



ci-dessus, permet la formation d'un métabolite cyclique neurotoxique (une saligénine cyclique). L'effet de la structure sur la toxicité est décrit dans la partie 5.3.

3.2.2 Combinaisons possibles de phosphates de triaryle/trialkylaryle

Selon Henschler, lorsqu'on prépare un PTA par phosphorylation d'un mélange de phénols, la réaction produit également un certain nombre de triesters d'acide phosphorique[15]. En général, si l'on utilise trois phénols ou plus, on obtiendra trois types de triesters:

a) esters mixtes dans lesquels les trois atomes d'hydrogène de l'acide phosphorique seront remplacés par différents phénols,

b) esters mixtes comprenant deux phénols identiques sur trois,

c) esters dans lesquels les trois atomes d'hydrogène sont remplacés par des phénols identiques.

On donne au Tableau 3-1 le nombre de combinaisons d'esters qu'il est possible de faire à partir de différents mélanges de phénols. La quantité d'esters produits dépend évidemment de la concentration de chacun des phénols de même que des conditions de réaction.

Il existe trois isomères du crésol: l'o-crésol, le m-crésol et le p-crésol. Si l'on utilisait ces trois isomères pour préparer du phosphate de tricrésyle (PTC), on obtiendrait 10 isomères de triester. Le phosphate de trixylyle est un autre PTA qu'on prépare par phosphorylation du xylole. Comme il existe six isomères du xylol (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- et 3,5-diméthylphénol), on obtiendrait 56 isomères du phosphate de tryxylyle.

Bien qu'on n'utilise plus l'acide crésylique (sous-produit de la distillation des goudrons de pétrole ou de houille, composé surtout de phénol, de méthylphénols crésols) et de diméthylphénols (xylols)) en quantités massives pour la fabrication des PTA (voir le chapitre 2), c'était autrefois la principale matière première employée pour la fabrication du phosphate de triaryle; il pouvait conduire à un mélange contenant jusqu'à 220 phosphates de triaryle différents.

Comme on pourra le constater dans les parties suivantes, il est primordial de connaître les combinaisons d'esters que peut contenir un produit pour en évaluer l'effet sur l'environnement. Le chimiste identifiera plus facilement les constituants d'un mélange s'il connaît les esters qui se trouvent généralement dans les PTA commerciaux. Par ailleurs, un fait probablement plus important vient compléter cette description: la toxicité potentielle des PTA (et PAA) est étroitement reliée à la structure de chacun des phosphates de triaryle. Dans au moins un cas (celui des PTC), on a montré que la toxicité de différents isomères structuraux peut varier de plus d'un ordre de grandeur[16].

3.2.3 Nomenclature

Van Wazer écrivait dans son traité, Phosphorus and Its Compounds: "la nomenclature des composés du phosphore est très confuse, principalement parce que cet élément fut l'un des premiers à être étudié"[14]. Le CRC Handbook of Physics and Chemistry nomme d'abord l'acide, puis le radical suivi du mot ester (par exemple:

phosphoric acid, tri(2,5-dimethylphenyl) ester)[17]. L'Union internationale de chimie pure et appliquée accepte ce type de nomenclature[18].

La nomenclature décrite ci-dessus est parfois mal adaptée, mais Van Wazer signale: "Comme dans ce groupe les noms communs sont satisfaisants, il n'y a pas de raison, du moins dans l'état actuel de nos connaissances, de s'astreindre à établir une nomenclature systématique"[14]. Selon l'usage, on nomme donc les PTA/PAA d'après les radicaux qu'ils portent. Les groupements aryles sont nommés en premier puis les groupements phényls porteurs d'alkyles, et enfin le phényle lui-même: par exemple, le phosphate de tri-2,5 xylyle ou encore le phosphate de 2-éthylhexyle et de diphényle.

3.3. Caractéristiques physiques

3.3.1 Liaison intermoléculaire

La nature des liaisons intermoléculaires constitue un facteur déterminant des caractéristiques physiques des PTA/PAA. Dans ce genre de composés, la liaison P=O du groupement phosphoryle est semi-polaire[27]. Cette polarisation renforce la liaison intermoléculaire, ce qui affecte, entre autres, les points de fusion et d'ébullition du composé, de même que sa masse volumique et sa viscosité.

La spectroscopie infrarouge révèle que la facilité avec laquelle les phosphates de triphényle et de tricrésyle établiront une liaison intermoléculaire hydrogène avec des molécules d'hydrocarbures chlorés agissant comme solvant (chloroforme, pentachloroéthane, sym-tétrachloroéthane et dichlorométhane) suit l'ordre suivant[28]:

$(C_6H_5O)_3\ PO > (p\text{-}CH_3C_6H_4O)_3\ PO > (m\text{-}CH_3C_6H_4O)_3\ PO >$

$(o\text{-}CH_3C_6H_4O)_3\ PO.$

3.3.2 Propriétés physiques des composés purs

La documentation ne traite pas en profondeur des propriétés physiques des PTA/PAA purs. Le Tableau 3-2 donne les valeurs que nous avons trouvées sur les points de fusion et d'ébullition, la densité et la solubilité. Dans les cas où l'on trouvait des valeurs différentes, on a choisi celle qui semblait correspondre à l'échantillon le plus pur. En général, les composés purs sont solides à la température de la pièce. Ils distillent à des températures relativement élevées, à des pressions réduites; à la pression atmosphérique, la décomposition aura probablement lieu avant que le composé n'ait atteint son point d'ébullition. La densité des phosphates est toujours plus élevée que celle de l'eau; ils sont pratiquement tous solubles dans l'eau, mais se dissolvent aussi dans toute une variété de solvants organiques.

Tableau 3-1 Nombre de phosphates de triaryle qu'il est possible de créer par phosphorylation d'un mélange de phénols*

Nbr. de phénols dans le réactif	Nbr. de triesters possibles dans le produit
1	1
2	4
3	10
4	20
5	35
6	56
7	84
8	120
9	165
10	220

* Tableau établi d'après l'étude de Henschler[15]

Les valeurs du point d'ébullition des isomères structuraux du phosphate de tricrésyle présentées au Tableau 3-3 nous indiquent dans quelle mesure les propriétés physiques des différents isomères d'un même composé peuvent varier; on constate en effet que les points d'ébullition (à environ 130 Pa) varient d'environ 30°C.

3.3.3 Propriétés physiques des produits commerciaux

On donne au Tableau 3-4 les propriétés physiques de certains PTA/PAA commerciaux. Ces produits sont en fait (probablement à l'exception du PTP) des mélanges d'esters; on les nomme en fonction de leur principal constituant chimique. Les compagnies, (telles Ciba-Geigy-Reofos^{MD}, Reolube^{MD}, Monsanto - Santicizer^{MD}, Pydraul^{MD}, Stauffer - Phosflex^{MD}, Fyrquel^{MD}), offrent toute une gamme de produits (dont quelques-uns seulement contiennent des PTA/PAA comme principal constituant) dont la composition correspond à des propriétés physiques et chimiques spécifiques. La composition exacte de ces mélanges est la propriété de ces firmes et demeure secrète.

Tableau 3-2 Propriétés physiques des phosphates de triaryle/trialkylaryle

ESTER DE PHOSPHATE	p.m.	p.f. °C	p.é. °C	densité	solubilité									Réf.
					eau	al	éth	bz	to	hx	cl	et	aa	
PHOSPHATE DE TRIPHÉNYLE	326,3	50 à 51	245 @1460 Pa	$1,206^{50}_{4}$	i	ms	vs	vs			vs	vs		19
PHOSPHATES DE TRICRÉSYLE	368,4													
$(o\text{-crésyle})_3$		11	410* 283 - 5 @2670 Pa	$1,196^{20}_{4}$	i	vs	vs		vs			vs	vs	19
$(m\text{-crésyle})_3$		25 à 26	260 @2000 Pa	$1,150^{25}$	i	ss	ms		vs			vs	ms	19
$(p\text{-crésyle})_3$		77 à 78	244 @467 Pa	$1,247^{25}$		ss	ss	ms				ms	ms	19
PHOSPHATES DE TRIXYLYLE	410,5													20
$(2,3\text{-diméthylphényle})_3$		61	232 - 5	$1,142^{28}_{4}$	i			ms		ms				19
$(2,4\text{-diméthylphényle})_3$														19
$(2,5\text{-diméthylphényle})_3$		78,6 à 81	260 - 5 @1070 Pa	$1,197^{25}$	i	ss	ms	ms	ms	ss		ms		19
$(2,6\text{-diméthylphényle})_3$		136 à 8	262 - 4 @800 Pa		i	ss		ms		ss				19
$(3,4\text{-diméthylphényle})_3$		71,5 à 2,5	260 - 3 @930 Pa		i	ss		ms		ss				19
$(3,5\text{-diméthylphényle})_3$		46	290 @1330 Pa											19
PHOSPHATES DE CRÉSYLE/PHÉNYLE														
(o-crésyle et diphényle)	340,3		255 - 65 @1600 Pa											21
(di-p-crésyle et phényle)	354,3	54												22
PHOSPHATES DE TRI-ISOPROPYLPHÉNYLE	452,5													20
$(o\text{-isopropylphényle})_3$		34												20
$(m\text{-isopropylphényle})_3$		-50												20
$(p\text{-isopropylphényle})_3$		-38												
PHOSPHATE DE BUTYLPHÉNYLE/PHÉNYLE														23
$(p\text{-t-butylphényle})_3$	494,6	101	315 - 7 @530 Pa											20,23
(di-t-butylphényle et phényle)	438,5	41	281 @730 Pa											20,23
(t-butylphényle et diphényle)	382,4	31	261 @800 Pa											
PHOSPHATES D'ALKYLE/ARYLE														24
(2-éthylhexyle et diphényle)	362,4		232 @670 Pa	$1,09^{25}$										25
(dibutyle et phényle)	286,3		200 @2670 Pa											26
(butyle et diphényle)	306,3		194 - 200 @670 Pa											

* point d'ébullition avec décomposition à la pression atmosphérique

i insoluble

ss légèrement soluble

ms modérément soluble

vs très soluble

eau eau

al éthanol

éth éther de diéthyle

bz benzène

to toluène

hx hexane

cl chloroforme

ct tétrachlorure de carbone

aa acide acétique

On remarque que contrairement aux composés purs, la plupart des produits commerciaux sont liquides à la température ambiante, car ce sont des mélanges comportant surtout des esters asymétriques. Il est d'ailleurs important et souhaitable que ce genre de produit soit liquide lorsqu'il est destiné à un usage commercial. Par exemple, les phosphates de triaryle utilisés comme plastifiants dans le PCV ont tendance à cristalliser dans le plastique et perdent leur efficacité à la longue[20].

À la température de la pièce, les PTA/PAA commerciaux sont des liquides très visqueux, mais à mesure qu'on élève la température, leur viscosité diminue nettement. Cet effet est très bien illustré par le produit Fyrquel 220 (un mélange de phosphates de triaryle fabriqué par la Stauffer Chemical Company), produit caractéristique de la classe de composés à laquelle il appartient: en effet, de 499,6 centistokes, à 10°C, sa viscosité baisse à 5,5 centistokes à 99°C[30].

Dans la plupart des cas, le choix d'un plastifiant est basé sur ses caractéristiques physiques (par exemple, sa viscosité à l'état liquide et sa souplesse à basse température) plutôt que sur sa composition chimique. Cependant, comme on le souligne dans la partie suivante, les caractéristiques d'un plastique ignifugé sont reliées à la nature chimique du PTA/PAA plastifiant qu'il contient.

3.4 Caractéristiques chimiques

3.4.1 Fabrication

Dans le secteur commercial, on fait une distinction entre les esters produits avec de l'acide crésylique (mélange complexe de phénols de crésols et de xylols) et ceux formés à partir d'un mélange de phénols (et d'alcools) connus. On qualifie les premiers de "naturels", tandis que les seconds sont dits "synthétiques". Toutefois, la méthode de base par laquelle on les produit est semblable. La plupart des PTA/PAA actuellement sur le marché sont des produits synthétiques.

3.4.1.1 Phosphates de triaryle

Chadwick et Watt décrivent un certain nombre de méthodes de préparation des phosphates de triaryle[31]. Cependant, les procédés de fabrication couramment utilisés sont basés sur la réaction de phénols avec de l'oxychlorure de phosphore en présence d'un chlorure métallique agissant comme catalyseur ($AlCl_3$, $ZnCl_2$)[8]:

$$3ArOH + POCl3 \xrightarrow[150 \text{ à } 300°C]{\text{catalyseur}} (ArO)_3\ PO + 3HCl$$

Tableau 3-3 Points d'ébullition des isomères du phosphate de tricrésyle

Isomère	Klimmer et Schunk[16] (pression réduite)*	Bondy et coll.[29] (à 130 Pa)
o,o,o	196,5 à 196 °C	209 à 207 °C
o,o,m	199 à 198,5	
o,m,m	204,5 à 204	
o,o,p	205 à 204,5	
o,p,p	209 à 208,5	225,5 à 223,5
o,m,p	210 à 209,5	
m,m,m		226 à 224
p,p,p		238,5 à 236,5

* Données fournies par l'International Register of Potentially Toxic Chemicals de Genève. Il nous a été impossible de déterminer à quelle pression on a mesuré ces points d'ébullition; néanmoins, une valeur de 130 Pa serait vraisemblable.

Tableau 3-4 Propriétés physiques de certains phosphates de triaryle/trialkylaryle commerciaux

Principal constituant	Nom commercial	p.f.** °C	p.é. °C	Densité	Solubilité dans l'eau (°C)	Aspect
Phosphate de triphényle	PTP (Monsanto)	49	238@ 130Pa	$1,268^{60}_{20}$	0,001(34)	Flocons blancs
Phosphate de tricrésyle	PTC (Monsanto)	-35	420@ 101kPa	$1,162^{25}_{25}$	0,002(85)	Liquide huileux, limpide, incolore ou jaune clair
	Phosflex 179C (Stauffer)	-30		$1,167^{20}_{20}$	trace	Liquide limpide
Phosphate de trixylyle	Phosflex 179A/Eg (Stauffer)	-18	20	$1,143^{20}$	trace	Liquide limpide
Phosphate de crésyle et de diphényle	Phosflex 112 (Stauffer)	-37		$1,208^{20}_{20}$	trace	
Phosphate de t-butylphényle et de diphényle	Santicizer 140 (Monsanto)	-37	390@ 101kPa	$1,208^{25}_{25}$	0,005(25)	
Phosphate de t-butylphényle et de diphényle	Santicizer 154 (Monsanto)	-20	250@ 130Pa	$1,180^{25}_{25}$	0,001(25)	Liquide fluide et limpide
Phosphate de 2-éthylhexyle et de diphényle	Santicizer 141 (Monsanto)	-54	239*@ 130Pa	$1,090^{25}_{25}$	0,003(25)	Liquide huileux et limpide
Phosphate d'isodécyle et de diphényle	Santicizer 148 (Monsanto)	-60	245*@ 130Pa	$1,074^{25}_{25}$	0,003(25)	Liquide huileux et limpide

* Indique la décomposition thermique.

** Ces substances n'ont pas de "véritable" point de fusion. Les valeurs présentées dans les documents des firmes indiquent généralement le "point de cristallisation" ou "point d'écoulement".

SOURCE: Les valeurs figurant dans ce tableau sont tirées des fiches techniques des compagnies.

Dans le cas des esters produits à partir d'un seul phénol, un léger excès de phénol permet d'obtenir une estérification complète. Dans le cas des réactions à partir d'un mélange de phénols, chacun des composés sera ajouté de façon à respecter les proportions stoechiométriques correspondant à la composition du produit principal. Par exemple, si l'on désire produire un phosphate de crésyle et de diphényle, le réactif contiendra une partie de crésol pour deux parties de phénol. Comme on l'a mentionné auparavant, le produit final devrait contenir les quatre esters possibles (c'est-à-dire le phosphate de triphényle, le phosphate de crésyle et de diphényle, le phosphate de dicrésyle et de phényle et le phosphate de tricrésyle), le phosphate de crésyle et de diphényle et le phosphate de triphényle étant les plus abondants.

Lorsque la réaction est terminée (en 6 à 9 heures, à 200°C), on extrait les phénols résiduels du produit final par distillation à pression réduite (6,7 kPa), puis on abaisse encore la pression à 0,4 kPa pour distiller le PTA[8]. Pour purifier le produit, on peut faire un lavage avec de l'eau et une solution diluée d'hydroxyde de sodium afin d'en faire disparaître toute trace d'acides organique et chlorhydrique; on le traite ensuite avec une solution diluée de permanganate afin d'augmenter la résistance à l'oxydation et d'améliorer la couleur puis on le soumet à la déshydratation par chauffage sous pression réduite; enfin, on le décolore au moyen de carbone activé ou de terre à diatomées et finalement on le filtre[31].

On peut former des mélanges de phosphates de triaryle (comme les phosphates de butylphényle et de phényle) en ajoutant successivement les deux phénols, plutôt qu'en les préparant en une seule opération. Le fabricant pourrait ainsi obtenir avec plus de précision un produit final de composition donnée. Les deux étapes s'effectueraient dans le même réacteur: le réactif ne contiendrait d'abord qu'un seul phénol et la température serait maintenue à 100°C environ, ce qui favorise surtout la formation de chlorures d'aryle phosphoryle et de diarylphosphoryle; à la fin de cette réaction préliminaire, on ajouterait le second phénol et on éleverait la température pour que la phosphorylation puisse se terminer[31].

3.4.1.2 Phosphates de trialkylaryle

La phosphorylation des alcools se fait dans des conditions légèrement différentes, car le chlorure d'hydrogène libéré au cours de la réaction risque de briser la liaison alcool-acide. Une des techniques de préparation du phosphate de 2-éthylhexyle et de diphényle consiste à préparer du dichlorure d'alkylphosphoryle en faisant réagir à basse température (15°C) des portions équimoléculaires d'alcool et d'oxychlorure de phosphore puis à estérifier le dichlorure avec du phénate de sodium à une température inférieure à 5°C[8, 24].

On peut aussi produire le chlorure d'aryle phosphoryle ou de diarylphosphoryle comme on le décrit dans la partie 3.4.1.1, puis refroidir le mélange à une température inférieure à la température ambiante. On ajoute ensuite l'alcool en quantité stoechiométrique plus un léger excès; pendant la réaction, il faut éliminer le chlorure d'hydrogène qui se forme afin de prévenir la rupture de la liaison alcool-acide[8].

3.4.2 Propriétés des phosphates de triaryle/trialkylaryle commerciaux

On commercialise les PTA/PAA pour leurs propriétés de lubrifiants et d'ignifugeants. Dans les plastiques, ils servent tant comme plastifiants que comme ignifugeants; dans l'huile, ils remplissent essentiellement la fonction de lubrifiant, tandis que dans les fluides hydrauliques on les utilise pour leurs propriétés d'ignifugeants et de lubrifiants.

3.4.2.1 Ignifugeant

On distingue deux types de combustion des matériaux de plastique: l'oxydation de produits gazeux, ou inflammation, et la combustion en phase solide qu'on appelle incandescence. Les ignifugeants organophosphorés (notamment les PTA/PAA) se décomposent à la chaleur et produisent des acides phosphoriques condensés qui inhibent la volatilisation des solides inflammables (comme les plastiques) par carbonisation; en phase gazeuse, ils piègent les radicaux libres des réactions de combustion[32].

On sait que dans les plastiques, les ions d'hydrogène des acides phosphoriques concentrés catalysent la décomposition thermique de la masse polymérisée, ce qui conduit à une prédominance de la carbonisation et à un minimum de produits de décomposition volatiles, dont l'oxydation entretient la flamme. Le même mécanisme permet d'empêcher l'incandescence en phase solide[2].

3.4.2.2 Plastifiant

Un plastifiant est un matériau qu'on incorpore dans un plastique ou un élastomère afin d'en accroître la souplese, l'élasticité et la maniabilité. On peut expliquer l'action du plastifiant en comparant le plastique à un gel où il aurait pour effet de réduire l'étendue de la structure caractéristique des gels. Selon cette théorie, le fait qu'une masse résineuse non plastifiée soit cassante et rigide est dû à la présence d'un réseau tridimensionnel très compact formé par les liaisons secondaires entre les centres d'attraction des macromolécules. Dans une substance résineuse comportant de nombreux points d'interaction intermoléculaire, l'action du plastifiant serait de les solvater ou de les masquer, de sorte qu'ils ne puissent agir avec les molécules des polymères voisins. À l'échelle des molécules, ce mécanisme peut être considéré comme une lubrification[2].

Duke a évalué l'efficacité des phosphates de trialkylaryle comme plastifiants dans le PCV[20]. Son analyse a révélé que cette efficacité (surtout la souplesse à basse température) est principalement due à la position du substituant alkyle sur l'anneau de benzène et à l'importance de la polysubstitution sur les groupements aryles; ces facteurs conditionnent également la viscosité des produits liquides. En outre, ils affectent des propriétés chimiques comme la stabilité de la couleur et la résistance à la lumière. La substitution en méta, du moins avec des groupements méthyle, éthyle ou isopropyle, a des effets très favorables sur la souplesse à basse température. Toutefois, une teneur trop élevée en isomères méta diminue considérablement la stabilité de la couleur et la compatibilité des mélanges de PCV. Duke conclut que tout bien considéré, le meilleur substituant est l'ortho-isopropyle, accompagné d'une quantité appréciable de groupements phényle non substitués et d'une petite portion de molécules polysubstituées.

3.4.2.3 Lubrifiant

Les composés organophosphorés, entre autres, sont ajoutés aux huiles pour en améliorer les propriétés de lubrification. Certains mélanges créés par des compagnies privées contiennent environ 4% de phosphore (mesuré sous forme d'élément)[2]. Les phosphates de triaryle font partie des composés organophosphoriques utilisés dans les huiles.

La présence de composés organophosphorés dans un produit améliore ses propriétés anti-usure et anti-corrosion ainsi que ses caractéristiques aux pressions extrêmes. De nos jours, les engrenages sont soumis à des forces si puissantes que les lubrifiants constitués d'hydrocarbures simples risquent d'en être complètement expulsés, de sorte que les dents de l'engrenage ne sont presque pas lubrifiées. Les organophosphorés qu'on ajoute aux lubrifiants forment sur les engrenages un revêtement dur et très lisse qui empêche le contact métal-métal; en outre, par l'action des ligands organiques résiduels qu'ils contiennent, ils retiennent le lubrifiant par chimiosorption[2].

On a mis au point des lubrifiants synthétiques spécialement conçus pour les moteurs d'avions à réaction. Pour améliorer leurs caractéristiques aux pressions extrême on leur ajoute une quantité réduite de phosphates organiques comme le phosphate de tricrésyle[2]. On pense que le phosphate de tricrésyle est absorbé à la surface du métal où il se décompose en phosphates/acides, ces derniers réagissant alors avec le métal pour former des organophosphates[33].

3.4.2.4 Fluides hydrauliques

Il est parfois très important que le fluide utilisé dans un mécanisme hydraulique soit ignifuge; c'est le cas des mécanismes hydrauliques qu'on trouve en aviation, sur les machines de moulage sous pression et dans les régulateurs de turbine. Les fluides que contiennent ces dispositifs sont soumis à de très hautes pressions. Ainsi, les mécanismes de commande hydraulique des grosses turbines à vapeur utilisées pour la production d'électricité fonctionnent à des pressions oscillant entre 7000 et 12 400 kPa[34]. Si une fuite se produisait, le liquide se répandrait sur une surface très chaude, de sorte que l'utilisation d'un fluide hydraulique inflammable comporte des risques considérables; les fluides ignifugés à base de phosphore permettent de surmonter cette difficulté. En général, la composition exacte de ce genre de produit est le secret du propriétaire. Cependant, on sait que certains d'entre eux contiennent des orthophosphates organiques qui sont non seulement ignifugeants, mais aussi lubrifiants[2].

3.4.3 Décomposition

3.4.3.1 Oxydation

Dans les ouvrages traitant des composés phosphorés, on ne considère généralement pas l'oxydation comme une réaction typique des PTA/PAA. Selon le Midwest Research Institute, l'ion chlore ou hypochlorite est l'oxydant le plus puissant avec lequel ces produits risquent d'être mis en contact dans l'environnement[8]. Citant des sources inédites, ces chercheurs ajoutent qu'il existe une légère possibilité que le groupement aryle soit soumis à la chloration en présence de chlore en solution aqueuse, mais on pense qu'il n'y aurait pas de rupture oxydante de la liaison ester.

3.4.3.2 Photolyse

On n'a signalé qu'une étude sur la photolyse des phosphates de triaryle[35, 36]. On a irradié des solutions 0,02 M de trois triaryles (phosphates de triphényle, de tri-p-tert-butylphényle et de tri-p-crésyle) dans l'éthanol avec une lampe à arc de mercure à pression moyenne. La photolyse se caractérisait essentiellement par la formation de composés biarylés:

$$(ArO)_3PO \xrightarrow[C_2H_5OH]{h\upsilon} Ar\text{-}Ar + ArOPO_3H_2$$

Le phosphate de triphényle était le moins actif des trois phosphates de triaryle étudiés. En effet, après 5 heures d'irradiation il n'a produit que 2% de biphényle tandis que le phosphate de tri-p-butylphényle produisait 51% de 4,4'-dibutylbiphényle et le phosphate de tri-p-crésyle produisait entre 35 et 51% de 4,4'-diméthylbiphényle.

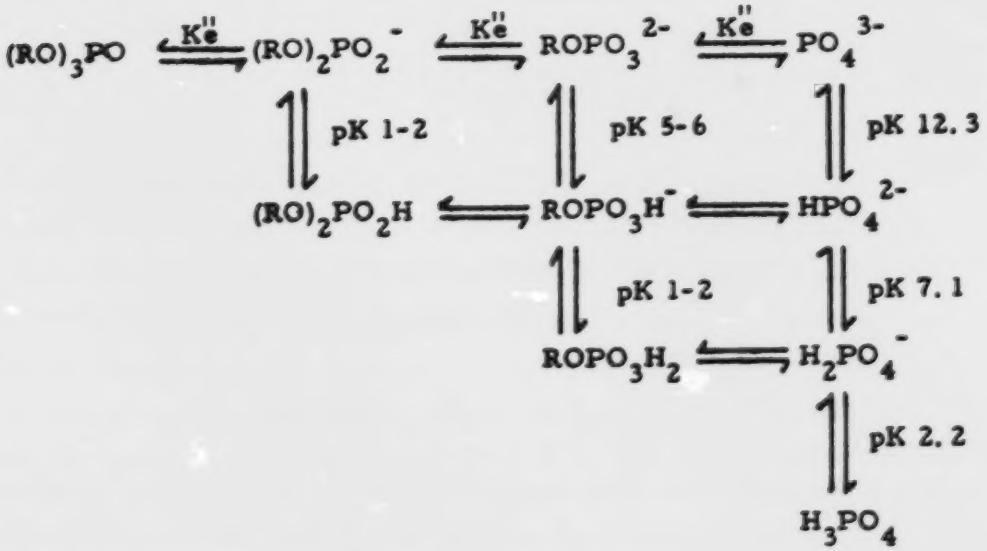
Cependant, l'irradiation d'un mélange de phosphates de triphényle et de tricrésyle en quantités équimoléculaires portait à 21% la production de biphényle, probablement à cause d'un transfert énergétique intermoléculaire. Les auteurs de l'étude ont conclu que les produits biarylés se forment au cours d'une réaction intramoléculaire qui se déroule selon un mode précis ou entre des fragments maintenus très près les uns des autres par un solvant.

La lampe à arc de mercure à pression moyenne émet très fortement dans le visible à 435,8 nm et à plusieurs longueurs d'ondes dans l'ultraviolet, mais surtout à 253,7 nm[17]. Sur le spectre d'absorption des phosphates de triaryle, les principaux pics se situent entre 260 et 275 nm[19], de sorte que les réactions de photolyse décrites ci-dessus ne peuvent résulter que d'une irradiation à l'ultraviolet.

3.4.3.3 Hydrolyse

L'attaque nucléophile de l'atome de phosphore du groupe phosphoryle ou du carbone de la liaison ester est une réaction typique des phosphates organiques[37,38]. En milieu aqueux, les nucléophiles seraient l'ion hydroxyle (nucléophile "fort") ou la molécule d'eau (nucléophile "faible")[38].

L'hydrolyse des triesters de l'acide phosphorique comporte parfois un équilibre complexe entre des molécules neutres, des mono-anions, des di-anions et l'ion orthophosphate[8]:



où R peut être un groupement aryle ou alkyle.

Les conditions expérimentales dans lesquelles ces réactions sont étudiées sont généralement très différentes de celles qu'on trouve dans l'environnement. (La plupart des études ont été réalisées à 100°C et souvent avec des esters possédant un groupement électrophile, par exemple NO_2, sur le groupement phényle, ces conditions permettant d'obtenir des réactions suffisamment rapides pour qu'on puisse les étudier en laboratoire.) Cependant, elles donnent un aperçu de ce qui pourrait arriver dans la nature.

Les études d'échange isotopique ont montré que l'attaque nucléophile des phosphates de triaryle vise l'atome de phosphore et produit la rupture de la liaison O-P[39]. L'étude portait sur le phosphate de triphényle dissous dans un mélange 60/40 de dioxane et d'eau, car ce composé est insoluble dans l'eau pure. Les triesters de l'acide phosphorique s'hydrolysent plus facilement dans une solution alcaline que les diesters correspondants[37]. Une estimation de l'efficacité relative de l'action nucléophile de l'ion OH^- et de la molécule H_2O a montré que l'ion hydroxyde est plus réactif que l'eau par un facteur d'environ 10^8 [39].

Les phosphates organiques monoacides existent sous forme d'anions dans l'eau, sauf lorsque le pH est bas, à l'exception des phosphates cycliques à cinq membres et des phosphates de diaryle qui contiennent des substituants très électrophiles, ces produits réagissant relativement peu en présence de nucléophiles anioniques[38]. Lorsque le pH est inférieur à 7, la principale liaison qui se rompt au cours de l'hydrolyse est la liaison O-P. Toutefois, en solution alcaline, l'attaque nucléophile de l'ion OH^- contre le carbone est à peu près aussi forte que contre le phosphore[40]. Dans des conditions équivalentes, cette réaction est cependant beaucoup plus lente qu'avec les triesters.

L'hydrolyse des phosphates de monoaryle est catalysée par les acides et atteint une vitesse maximale à un pH de 4 environ; cette réaction est beaucoup plus rapide qu'avec les diesters correspondants. Ainsi, à 100°C et à un pH de 4, le phosphate de monophényle s'hydrolyse environ 9×10^4 fois plus vite que le phosphate de diphényle. Cette différence est encore notable lorsque le pH est de 7,5 (3×10^3). De plus, l'hydrolyse du phosphate de monophényle est plus rapide que celle du phosphate de mono-p-crésyle, la différence s'accentuant à mesure que le pH augmente[41].

L'ordre des vitesses d'hydrolyse des trois groupes d'esters s'exprime comme suit: tri>di<mono. Dans la plupart des cas, l'attaque nucléophile touche l'atome de phosphore, produisant une rupture de la liaison O-P, bien que dans certaines circonstances, il y ait également bris de la liaison C-O. L'hydrolyse des PTA/PAA se fait plus facilement en milieu alcalin qu'en milieu neutre ou acide.

3.4.3.4 Résumé

En milieu naturel, l'oxydation, la photolyse et l'hydrolyse sont les modes de décomposition chimique des PTA/PAA les plus communs. Cependant, ces produits sont chimiquement peu actifs, sauf dans le cas de l'hydrolyse. On traite à la partie 4,5 des réactions en milieu naturel, réel ou simulé, comportant parfois une action microbienne.

3.5 Méthodes d'analyse

La chromatographie en phase gazeuse est la meilleure méthode d'analyse des PTA/PAA, car elle permet d'identifier et de quantifier leurs constituants. En effet, si l'on applique les techniques appropriées, la chromatographie en phase gazeuse permet de mesurer des concentrations de PTA/PAA de quelques parties par milliard (10^{-9}), voire par billion (10^{-12}), ce qui peut être très utile à l'étude d'échantillons environnementaux. Cependant, les méthodes d'application n'ont été que récemment mises au point et les données publiées sont rares.

Jusqu'ici, on a surtout utilisé des méthodes secondaires et souvent non spécifiques. Ces techniques servent avant tout à détecter la présence de PTA/PAA dans un échantillon donné. Généralement, l'analyse n'est utile que pour des échantillons ne contenant pas d'autres composés phosphorés que les PTA/PAA.

3.5.1 Chromatographie

Les anciennes méthodes de chromatographie en phase gazeuse (CG) étaient basées sur la dégradation de l'échantillon de PTA/PAA, le plus souvent par une hydrolyse complète, qui séparait le produit en phénols et alcools. Récemment, les progrès dans le domaine de l'analyse des résidus de pesticides organophosphorés ont permis d'identifier les constituants intacts des mélanges de PTA/PAA.

3.5.1.1. CG sans dégradation

Deo et Howard ont mis au point une méthode de chromatographie gaz-liquide/spectrométrie de masse permettant l'analyse des PTA/PAA commerciaux[42]. Ils identifient les pics chromatographiques en comparant le temps de rétention de PTA/PAA

étalons et en utilisant la valeur m/e de l'ion parent fournie par le détecteur du spectromètre de masse. On présente leurs résultats ainsi que ceux obtenus dans d'autres études[43,44] au Tableau 3-5. Il faut toutefois signaler que l'identification des constituants nécessite beaucoup de précautions, même avec une technique relativement perfectionnée comme celle-ci. Deo et Howard ont analysé le produit Fyrquel GT: ils ont déterminé que le phosphate de xylyle et de dicrésyle (m/e 382) et le phosphate de tri-(C_3-phényle) (m/e 438) sont les deux principaux constituants de ce fluide fonctionnel. Or, la Stauffer Chemical Co., fabricant du produit, a indiqué que seuls des tert-butylphénols, du phénol et une petite quantité de crésol sont entrés dans la fabrication de Fyrquel GT[45]. Par conséquent, il est presque certain que les deux composés identifiés par Deo et Howard sont du phosphate de t-butylphényle et de diphényle (m/e 382) et du phosphate di-t-butylphényle et de phényle (m/e 438).

La technique chromatographique de Deo et Howard était une adaptation des méthodes mises au point pour l'analyse des résidus de pesticides organophosphorés; ils ont employé une colonne de 1,83 m garnie de OV-101 à 3% sur du Chromosorb W de maille 80-100 et une technique de détection par photométrie de flamme avec un filtre de 526 nm (sensible à l'azote et au phosphore). D'autres chercheurs ont également utilisé cet appareillage, mais ils ont en outre employé du OV-17 comme phase liquide[44,46]. Bloom a appliqué une méthode semblable: utilisant une silicone comme phase liquide, le OV-210, et un détecteur à ionisation de flamme, il a pu séparer et doser du phosphate de triphényle, du phosphate de 2-éthylhexyle et de diphényle et des phosphates de tricrésyle (isomères o,m et p)[47]. La limite de la détection oscillait entre 5 et 30 ng.

3.5.1.2 CG avec dégradation

Murray a mis au point une méthode d'analyse des phosphates de triaryle extraits de l'eau et des tissus de poisson qui comporte l'hydrolyse par l'hydroxyde de potassium alcoolique, l'analyse par chromatographie en phase gazeuse portant sur les produits de cette hydrolyse[48]. Le produit étudié est mélangé avec le KOH alcoolique dans une ampoule fermée qu'on place dans un autoclave pendant 90 minutes. Les esters sont alors hydraulisés en leurs constituants phénoliques; après avoir été dilués avec de l'eau, acidifiés, avec de l'acide chlorhydrique et extraits avec du chloroforme, ils sont convertis en leurs dérivés triméthylsilyliques qu'on analyse alors par chromatographie en phase gazeuse sur une colonne garnie de IMOL à 5% (phosphate de triaryle commercial) sur du Chromosorb W avec un détecteur à ionisation de flamme. Cette méthode sert essentiellement à déterminer la composition du mélange phénolique utilisé pour produire les phosphates de triaryle; elle ne permet cependant pas de connaître la proportion de chaque PTA qui se trouve dans le produit commercial.

Tableau 3-5 Composition de certains phosphates de triaryle commerciaux

PLASTIFIANTS	%	FLUIDES FONCTIONNELS	%
KRONITEX TCP[42]		PYDRAUL 50E[42]	
phosphate de tri-m-crésyle	20,7	phosphate de triphényle	19,0 (35)
phosphate de di-m-crésyle et de p-crésyle	38,8	phosphate de p-nonylphényle et de diphényle	52,8 (40)
phosphate de di-p-crésyle et de m-crésyle	30,4	phosphate de 4-cumylphényle et de diphényle	24,0 (22)
phosphates de dicrésyle et de xylyle	9,2	hydrocarbures non identifiés	3,8 (03)
SANTICIZER 140[42]		PYDRAUL 115E[43]	
phosphate de triphényle	14,7	phosphate de triphényle	7
phosphate de m-crésyle et de diphényle	18,6	phosphate de nonylphényle et de diphényle	29
phosphate de p-crésyle et de diphényle	14,4	phosphate de cumylphényle et de diphényle	62
phosphate de dicrésyle et de phényle	29,4		
phosphates de tricrésyle	19,4		
PHOSFLEX 41-P[42]		FYRQUEL GT[42]	
phosphate de triphényle	11,9	phosphate de triphényle	19,2
phosphate de m-crésyle et de diphényle	2,1	phosphate de m-crésyle et de diphényle	2,1
phosphates de tricrésyle	40,8	phosphate de dicrésyle et de phényle	3,2
phosphates de trixylyle	9,4	*phosphates de xylyle de dicrésyle	36,2
phosphates de tri-(C_3-phényle)	28,7	**phosphates de tri-(C_3-phényle)	37,1
pics non identifiés	6,9		

* Probablement un phosphate de t-butylphényle - voir texte.

** Probablement un phosphate de di-t-butylphényle et de phényle - voir texte.

( ) Valeurs indiquées par Lombardo et Egry[44] et Mayer et coll.[43].

Hunter a utilisé la même méthode pour analyser le Fyrquel EHC, un fluide de commande à base de PTA utilisé dans les générateurs de turbines à vapeur de la centrale Bruce de l'Hydro-Ontario[49]. On présente au Tableau 3-6 les résultats obtenus et la composition de l'acide crésylique utilisé par la Stauffer Chemical Company pour la fabrication des fluides fonctionnels. On constate que la teneur totale en xylol est presque la même dans les deux cas (87,8% selon l'analyse de l'Hydro-Ontario et 86,4% dans le cas d'un acide crésylique courant).

Selon Boyden et Decon, les impuretés accompagnant le phosphate de tricrésyle étaient des traces de pyrophosphates de tétra-aryle et de phosphochloridate de diaryle[50]. Pour identifier ces composés, ils ont converti les phosphates de tétracrésyle en phosphate de dicrésyle et de méthyle en les traitant avec du méthanol, puis le phospho chloridate de dicrésyle en chlorure de t-butyle et en phosphate de dicrésyle par un traitement au t-butanol; ils ont ensuite analysé les produits de cette solvolyse en utilisant une huile de silicone à 3% de SE 30 comme phase liquide.

3.5.1.3 Chromatographie liquide haute pression

Le Midwest-Research Institute signale que la firme FMC a mis au point une méthode (inédite) basée sur l'élution en phases inversées et à gradient de partage d'un chromatographe liquide haute pression (CLHP)[8]. On a analysé de cette façon des échantillons d'organophosphorés d'eau de rivière et d'égouts concentrés par distillation sous vide et extraits à l'acétonitrile. L'extrait a été soumis à une analyse par CLHP avec un détecteur à ultraviolet (220 nm) permettant de déceler la présence de phosphates de triaryle/trialkylaryle.

3.5.1.4 Chromatographie sur couche mince

Certains chercheurs ont utilisé la chromatographie sur couche mince (CCM) pour déceler les phosphates de triaryle présents en traces dans toute une variété de milieux.

Utilisant cette méthode, Rapaport et Lebedinskaya ont décelé des traces de phosphate de tri-o-crésyle dans des vins et dans des échantillons de revêtement de barils de vins[51]. Les échantillons ont été soumis à une extraction à l'hexane; on les a ensuite débarrassés des impuretés phénoliques en les mélangeant avec une solution aqueuse à 1% d'hydroxyde de sodium. On a ensuite évaporé l'hexane puis dissous le résidu dans de l'éther diéthylique; enfin, on a déposé des gouttes de cette solution sur une plaque couverte d'une mince couche d'alumine fixée par du gypse et de l'amidon. On a développé le chromatogramme avec un éluant benzène/chloroforme 20/1. Après avoir séché la plaque, on l'a traitée avec une solution aqueuse à 15% d'hydroxyde de

Tableau 3-6 Composition des phénols entrant dans la fabrication de Fyrquel EHC

Analyse de l'Hydro-Ontario[49]		*Composition courante de l'acide crésylique utilisé dans l'industrie[45]	
	%		%
phénol	0,1	phénol	0,1 (0,1)
m-crésol	7,2	o-crésol	0,1 (0,1)
p-crésol	4,9	m- et p- crésol	8,8 (11,9)
2,5-xylols	20,0	o-éthylphénol	0,8 (1,1)
2,4- et 3,5-xylols	29,9	2,6-xylols	0,1 (0,1)
2,3-xylols	22,7	2,4- et 2,5-xylols	25,0 (33,8)
3,4-xylols	15,2	mélange de xylols (surtout 2,3-)	36,8 (49,7)
		3,4- et 3,5-xylols	2,1 (2,8)
		composé à 8 atomes de de carbone	0,2 (0,3)

* Les acides crésyliques contiennent des constituants non phénoliques (jusqu'à 26% dans le cas étudié). On indique entre parenthèses la proportion de chaque constituant phénolique par rapport à la portion phénolique totale.

sodium et on a diazoté le crésol produit par cette opération au moyen d'une solution acide de p-nitroaniline/nitrite de sodium. Des taches rouge-brun sur fond jaune indiquaient la position du phosphate de tri-o-crésyle. La limite de détection était de 0,02 à 0,05 mg/L de PTOC, pour le vin et de 2,5 µg/g pour le matériau de revêtement.

Sengupta et coll. se sont servis de la CCM pour déceler le phosphate de tricrésyle dans des huiles comestibles[52]. Ils ont saponifié l'huile au moyen d'hydroxyde de potassium dans l'alcool et déposé des gouttes du mélange résultant sur des plaques de gel de silice. Le chromatogramme a été développé dans un éluant d'iso-octane/acétate d'éthyle 90/10. La présence du phosphate de tricrésyle se manifestait par une tache rouge qu'on pouvait voir en vaporisant la plaque avec une solution d'hydroxyde de potassium 1,5 N dans l'alcool, en chauffant à 60°C, puis en vaporisant une solution acide de p-nitroaniline/nitrite de sodium. Des méthodes semblables ont permis d'identifier des phosphates de tri-o-crésyle et de tri-p-crésyle dans des huiles de moutarde[53].

3.5.2 Spectroscopie

On a utilisé la spectroscopie dans l'ultraviolet et l'infrarouge pour identifier les phosphates de triaryle présents dans des huiles comestibles, dans de la terre ainsi que dans l'air de certains lieux de travail. La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (^{31}P) a servi à identifier les phosphates de triaryle contenus dans les mélanges de composés organophosphorés.

3.5.2.1 Spectroscopie dans l'ultraviolet

Pundlik et Meghal suggèrent d'utiliser l'absorption ultraviolette à 262 nm pour déceler la présence du phosphate de tricrésyle extrait des huiles comestibles au moyen d'éthanol à 80%[54]; ils ont d'ailleurs montré qu'à cette longueur d'onde, l'absorption du PTC suivait la loi de Beers.

3.5.2.2 Spectroscopie dans l'infrarouge

La spectroscopie infrarouge a servi à la détection et à la mesure du phosphate de triaryle commercial libéré par les fluides fonctionnels dans l'air ambiant de la centrale Bruce de l'Hydro-Ontario[55,56]. La même méthode a servi à déceler la présence de phosphates de triaryle provenant d'un fluide fonctionnel dans des échantillons de terre prélevés à la suite d'un déversement dans une station de compression de la Trans Canada Pipelines près de Barrie, en Ontario[57].

3.5.2.3 Spectroscopie RMN

Gurley et Ritchey ont mis au point une méthode pour déceler la présence d'organophosphorés, de phosphonates et de thiophosphates en solution au moyen de la spectroscopie RMN avec du ^{31}P transformée de Fourier[58]. Lorsqu'ils sont dissous dans du chloroforme, de l'acétate d'éthyle, de l'acéto-nitrile ou du méthanol, les organophosphorés ont un temps de relaxation spin-réseau caractéristique (de 10 à 20 secondes) en présence de tris-(1,1,1,2,2,2,3,3-octafluoro-7-méthyl-4,6-octanédionato)-gadolinium (III). De plus, un balayage de 25 minutes aurait permis d'identifier facilement chaque composé dans une solution de parathion, de malathion, de thiophosphate de triéthyle et de phosphate de triphényle à des concentrations variant entre 30 et 100 ppm.

3.5.3 Méthodes d'analyse des échantillons prélevés dans l'environnement

Les méthodes analytiques décrites dans la partie précédente s'appliquent également à la détection des PTA/PAA dans l'environnement. Habituellement, elles nécessitent une technique de concentration. Seule la chromatographie en phase gazeuse permet de mesurer les nombreux composés différents que contiennent les mélanges commerciaux de PTA/PAA.

3.5.3.1 Échantillonnage de l'air

Au moyen de pièges à Tenax et de filtres à particules, on a tenté de collecter les PTA/PAA de l'air ambiant dans des installations américaines où des phosphates d'aryle sont fabriqués ou utilisés[59]. On fait d'abord passer 3 m^3 d'air dans une boîte contenant 3 g de Tenax ou un filtre à particules; l'échantillon obtenu est ensuite soumis à une extraction au moyen de 80 mL d'heptane dans un extracteur Soxhlet. Ce mélange est ensuite évaporé jusqu'à un volume de 200 µL; on l'injecte alors dans un chromatographe en phase gazeuse pour l'analyser. La limite de la détection des PTA/PAA dans l'air est de $0,3\text{-}10^{-9}$.

Le Midwest Research Institute fait état d'une étude semblable et encore inédite, réalisée par l'Environmental Monitoring and Support Laboratory de Las Vegas de la U.S. Environmental Protection Agency[8]. Dans cette étude, on utilise des filtres à haute capacité et du charbon activé pour échantillonner l'air ambiant. Les substances retenues sur le filtre sont extraites au moyen d'éther di-isopropylique, puis concentrées par évaporation avant d'être injectées dans un chromatogaphe à phase gazeuse. Les substances retenues par le charbon sont extraites au benzène dans un extracteur Soxhlet, puis séchées par évaporation; le résidu est ensuite repris avec de l'éther

di-isopropylique puis soumis à la chromatographie. Les filtres à haute capacité collectaient de 50 à 90% des PTA/PAA, tandis que le charbon activé n'en retenait que 50%. Dans les deux cas, la limite de la détection dans l'air est de l'ordre de 10^{-9}.

L'Hydro-Ontario a mis au point une méthode de mesure du phosphate de triaryle dégagé dans l'air d'un lieu de travail par un fluide fonctionnel[55,56]. On collecte les composés organiques au moyen d'une série d'échantillonneurs de cinq appareils à impact de 500 mL refroidis à -75°C dans lesquels l'air est aspiré. Le premier et le dernier des appareils sont vides, tandis que les trois du milieu contiennent du n-heptane. Le premier appareil retient l'humidité de l'air, tandis que le dernier sert de collecteur cryogénique, retenant les substances qui passent les quatre premiers échantillonneurs. On évapore l'heptane et le résidu est traité au moyen d'un mélange d'acides sulfuriques et nitrique (pour transformer les PTA en acide phosphorique par hydrolyse). On détermine ensuite la teneur en phosphore de cette solution par colorimétrie avec un mélange de chlorure stanneux/molybdate d'ammonium selon la méthode décrite dans la treizième édition des Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater de l'American Public Health Association. L'étalonnage avec le fluide fonctionnel a révélé une récupération de plus de 95%. La méthode colorimétrique employée n'est pas spécifique aux PTA et ne permet de mesurer que la teneur totale en phosphore. On s'est donc assuré, par spectroscopie infrarouge, que le phosphore mesuré provenait bien du fluide fonctionnel; pour ce faire, on a évaporé l'heptane de la série d'appareils, puis moulu le résidu sec ainsi obtenu avec du bromure de potassium. Le mélange a été comprimé en une petite pastille dont le spectre infrarouge a été mesuré entre 3 et 16 µm. Les principaux pics d'absorption du fluide fonctionnel se situaient à 7,6 et 10,3 µm et montraient une limite de détection du PTA de 0,02 mg.

3.5.3.2 Échantillonnage de l'eau

LeBel et ses collègues ont mis au point une méthode de détection des organophosphorés (y compris les phosphates de triaryle) dans l'eau potable[46,60]. Elle consiste à faire passer un échantillon d'eau (jusqu'à 200 L) dans une colonne de résine macroréticulaire (Amberlite XAD-2). Cette résine adsorbe les composés organiques de l'eau. Après un séchage sous vide, la colonne est éluée avec 300 mL d'un mélange 15/85 d'acétone et d'hexane. L'éluat après déshydratation par le sulfate de sodium anhydre est concentré dans un évaporateur jusqu'à ce qu'il atteigne un volume de 1 mL. On en injecte alors 2 µL dans le chromatographe en phase gazeuse. La limite de la détection et la précision du dosage des phosphates de triphényle, de tricrésyle et de 2-éthylhexyle et de diphényle sont inférieures au nanogramme par litre.

Dans le cas de l'analyse de l'eau naturelle, l'extraction se fait par solubilisation au moyen de chloroforme[48] ou de dichlorométhane[44,59]. Cette étape est toujours suivie d'une concentration par évaporation; une portion du produit ainsi obtenu est ensuite injectée dans le chromatographe.

3.5.3.3 Échantillonnage du sol et des sédiments

Clarke a mis au point une méthode de détection des PTA/PAA du sol par extraction au dichlorométhane[59]. On mélange 50 g de la terre étudiée à 100 mL de dichlorométhane dans lequel on a auparavant ajouté un étalon interne (10 µg de phosphate de tris-butoxyéthyle). Le mélange est secoué pendant 30 minutes, puis on le laisse reposer une heure. Il se forme alors une couche de dichlorométhane qu'on filtre et qu'on évapore jusqu'à siccité. On dilue ensuite le résidu dans 200 µL d'heptane et on soumet ce mélange à la chromatographie en phase gazeuse. Au besoin, les 200 µL sont concentrés à 50 µL avant d'être soumis à l'analyse. La limite de détection serait de 10^{-7}. Le Midwest Research Institute indique que les échantillons de terre étaient soumis à une extraction à l'éther di-isopropylique dans l'étude inédite de l'EPA de Las Vegas[8].

Le ministère de l'Environnement de l'Ontario a mis au point une méthode de détection du phosphate de triaryle des fluides fonctionnels présents dans le sol et les matériaux excavés après un déversement survenu à une station de compression de la Trans Canada Pipelines[57]. Après une extraction au chloroforme, les échantillons sont évaporés jusqu'à siccité; les résidus secs sont ensuite soumis à la spectroscopie infrarouge. Le spectre a servi à l'évaluation qualitative de la contamination; on n'a pas tenté de déterminer la quantité de phosphate de triaryle contenu dans les échantillons.

Les méthodes d'analyse du sol s'appliquent également aux sédiments.

3.5.3.4 Échantillonnage de tissus et de plantes

Dans cette catégorie, les seules études poussées qu'on ait réalisées portent sur les tissus de poisson. La préparation consiste alors à broyer l'échantillon avec un solvant organique.

Dans une des analyses étudiées, on soumettait l'échantillon à une extraction à l'éther de pétrole, qui était extrait à son tour à l'acétonitrile[44]. Ce produit était ensuite dilué avec de l'eau, puis extrait à nouveau avec de l'éther de pétrole. On purifiait le mélange obtenu par chromatographie d'adsorption sur une colonne de Florisil,

puis on procédait à l'élution avec des portions successives de 6, 15 et 50% d'éther diéthylique dans l'éther de pétrole. Les phosphates d'aryle étaient récupérés dans l'éluat du mélange à 50% et soumis à la chromatographie en phase gazeuse.

Selon une autre méthode d'analyse, on effectuait l'extraction au moyen de méthanol à 95%[48]. Le mélange obtenu était ensuite filtré puis concentré par évaporation. La solution produite était traitée par l'hydroxyde de potassium alcoolique, ce qui avait pour effet de libérer les phénols; on traitait ensuite ces derniers pour les transformer en dérivés triméthylsilyliques qu'on soumettait à la chromatographie en phase gazeuse.

Les échantillons de tissus végétaux se prêteraient au même genre d'analyses. Dans l'étude de l'EPA de Las Vegas, on utilise de l'éther di-isopropylique[8].

4. ENVIRONNEMENT

4.1 Introduction

Les premières études complètes portant sur les PTA/PAA dans l'environnement ne datent que des années 70. Les données existantes sont encore trop incomplètes pour une évaluation adéquate des incidences de ces composés sur l'environnement. Certaines caractéristiques sont cependant déjà apparentes et feront l'objet du présent chapitre.

Nous traiterons brièvement des principales voies d'entrée des PTA/PAA dans l'environnement et nous parlerons des effets des fuites accidentelles de ces produits. Les sections suivantes porteront ensuite sur les renseignements déjà publiés et traitant tour à tour des teneurs en PTA/PAA dans les milieux atmosphérique, aquatique et terrestre ainsi que dans la biocénose.

Nous discuterons ensuite des divers mécanismes qui assurent la dispersion et la dégradation des PTA/PAA dans l'environnement, avant de passer en revue les données obtenues à partir d'expériences effectuées dans l'environnement ou en simulation. Ces données, jointes aux renseignements d'ordres physique et chimique issus des études générales des composés, et dont nous avons traité aux sections 3.3 et 3.4, serviront à dresser un bilan général du comportement des esters de l'acide phosphorique dans l'environnement.

4.2 Voies d'entrée

Il semble qu'aucune donnée n'ait encore été recueillie sur le rejet des PTA/PAA provenant des activités commerciales. Pour cette raison, il nous est impossible de préciser, même de façon estimative, la quantité de PTA/PAA rejetés chaque année dans l'environnement et nous devons donc nous contenter de traiter des facteurs qui peuvent conduire à leur rejet. Les PTA/PAA arrivent généralement dans l'environnement sous forme de polymères ou sous forme liquide.

4.2.1. Plastiques

Soixante-deux pour cent des PTA/PAA entrent dans la fabrication de plastiques, 90% de cette quantité (quelque 725 tonnes) servant de plastifiants ignifugeants dans les PCV.

La fabrication des plastiques s'effectue en systèmes fermés, à des températures de 170 à 200°C. Tout rejet sporadique dans le milieu de travail doit être éliminé grâce à des hottes à cause de l'irritation et des risques pour la santé que présente l'exposition aux produits stabilisants et plastifiants. Selon une étude effectuée aux États-Unis, les pertes de cette nature seraient minimes[8].

La plupart des plastiques finissent par aboutir dans les décharges. À l'exception d'un léger risque de lessivage par les eaux souterraines (voir section 4.5.2.1), il est probable que les PTA/PAA y demeurent immobilisés très longtemps. Les micro-organismes finissent tôt ou tard par dégrader les plastiques, ce qui devrait entraîner presque automatiquement une dégradation du plastifiant. On mentionne, dans une étude, que de minces films de plastique enterrés dans un dépotoir en Suède ont été complètement dégradés en cinq ans, mais que les morceaux de plastique plus gros demeuraient toujours visibles[61].

Le chlorure de polyvinyle peut être dégradé par la lumière ultraviolette. Pour ces polymères, on note une absorption significative entre 290 et 400 nm[62,63]. Les autres facteurs mis en jeu sont la teneur en oxygène (ou en ozone), l'humidité, la quantité d'eau présente et la température[8]. Il existe donc un léger risque que les plastifiants à base de PTA/PAA, qui n'absorbent pas la lumière de longueur d'onde supérieure à 290 nm, soient lentement rejetés dans l'environnement à partir des produits exposés aux éléments.

Comme les phosphates de triaryle/trialkylaryle se dégradent à des températures de l'ordre de 400°C, l'élimination des plastiques par incinération ne constituerait vraisemblablement pas une source importante de rejet dans l'atmosphère.

4.2.2 Phosphates de triaryle/trialkylaryle liquides

À cause de leur mobilité, les fluides fonctionnels et les additifs à base de phosphates de trialkylaryle présentent un risque plus grand de rejet dans l'environnement que les plastifiants combinés.

Dans les installations où l'on utilise des fluides hydrauliques à base de PTA/PAA, on peut observer des fuites ininterrompues de ces produits en provenance de l'équipement hydraulique. Les machines et le plancher sont habituellement recouverts d'une mince couche de ces liquides[8]. Les fluides pour commandes hydrauliques des compresseurs de gazoducs s'échappent continuellement dans les conduites et finissent, avec le temps, par se répandre dans l'environnement[64].

Les produits organophosphatés des lubrifiants et des fluides pour commandes hydrauliques sont souvent rejetés directement dans les décharges et aboutissent dans l'environnement. Une étude effectuée aux États-Unis a évalué à environ 75% la proportion des PTA/PAA utilisés comme additifs et fluides fonctionnels et qui finissent par être éliminés de l'une ou l'autre de ces façons[8]. Nous avons toutefois appris que l'une des principales compagnies de transport aérien du Canada recueille son fluide usé et le fait incinérer par une entreprise spécialisée.

4.2.3 Empoisonnement du bétail

À l'exception des cas épisodiques où des êtres humains ont été exposés accidentellement à ces produits (voir chapitre 7), les seuls cas de contamination d'organismes animaux pour lesquels nous disposons de données complètes concernent le bétail. Plusieurs empoisonnements accidentels sont survenus. Nous en donnons un bref compte rendu au Tableau 4-1. Les découvertes de nature clinique et les investigations toxicologiques effectuées au moment de ces accidents font l'objet de la section 5.2.2.1.

4.2.3.1 L'incident de Louisiane

Nicholson traite en détail de l'un des trois incidents survenus en Louisiane, en 1973, et qui touchait 42 bovins[68]. On avait administré aux animaux de la mélasse entreposée dans des barils qui avaient auparavant contenu du fluide pour commandes hydrauliques utilisé dans une station de pompage de pipeline voisine. Le fabricant du fluide confirma que le produit en question contenait du phosphate de tri-o-crésyle. Deux jours après l'administration du produit, deux des animaux étaient déjà morts, cinq demeuraient couchés et 25 présentaient, à des degrés divers, une faiblesse des membres postérieurs. Au cours des deux semaines qui suivirent, on observa une progression des signes d'intoxication jusqu'à la paralysie flasque des membres postérieurs. Les changements provoqués chez les animaux étaient irréversibles et plusieurs d'entre eux moururent des suites d'une paralysie ascendante s'attaquant à la respiration. Certains animaux demeurèrent infirmes et ceux qui étaient incapables de marcher durent être abattus.

4.2.3.2 Fuites provenant des pipelines

Le premier cas vérifié d'empoisonnement est survenu en 1967 à Rosedale (Colombie-Britannique)[65,66]: 18 génisses furent empoisonnées par du Cellulube 150 (un phosphate de triaryle contenant du PTOC) et moururent. L'huile en question s'était échappée d'une station de pompage de pipeline située près d'un pâturage utilisé par les animaux. Deux autres animaux furent empoisonnés l'année suivante, après avoir utilisé le même pâturage qui avait pourtant été nettoyé, apparemment.

Tableau 4-1 Quelques cas d'empoisonnement du bétail par les phosphates d'aryle

Type d'incident et endroit	Date	Bêtes possiblement touchées	Bêtes présentant des symptômes	Bêtes mortes	Références
Fuite provenant d'un compresseur de gazoduc, Rosedale (C.-B.)	1967	18	18 +2(a)	18	65,66
Fuite provenant d'un compresseur de gazoduc Hussar (Alberta)	1971	33	33	4(b)	65,67
Mélasse contaminée par du phosphate de triaryle et administrée à des bovins, en Louisiane (États-Unis)	1973	42	32	plusieurs	68
"Huile recyclée" appliquée sur le dos de bovins en guise de traitement contre la teigne, Barrie (Ontario)	1975	50	50	14	66
Fuite provenant d'un compresseur de gazoduc, Barrie (Ontario)	1979	32	7	2 +5 détruits	57

(a) Après le nettoyage, deux des animaux qui paissaient au même endroit l'année suivante furent intoxiqués.

(b) Ces quatre animaux, irrémédiablement paralysés, ont été sacrifiés pour analyse.

Un deuxième cas d'empoisonnement est survenu en 1971, à Hussar (Alberta)[65,67]. Trente-trois bovins furent empoisonnés par du fluide de commandes hydrauliques (Fyrquel 150, antérieurement commercialisé sous le nom de IMOL-140) et quatre des animaux les plus gravement atteints furent sacrifiés pour étude. Le fluide en question s'était échappé d'une station de compresseur de pipeline dans un étang d'évaporation qui avait débordé, au printemps, dans un ruisseau servant à abreuver les animaux.

Un autre incident impliquant une station de pompage est survenu en 1979, près de Barrie (Ontario)[57]. Trente-deux animaux furent empoisonnés, deux moururent et cinq autres durent êtres détruits. Cet incident fit beaucoup de bruit dans les médias[69], ce qui entraîna la tenue d'une réunion des responsables de la Trans Canada Pipelines et de la Stauffer Chemical[64] où un certain nombre de détails furent tirés au clair.

La substance maintenant en usage dans le compresseur est le Fyrquel GT, un produit qui, aux dires du fabricant, est essentiellement non toxique, étant fait à base de phosphate de tri-tert-butylphényle/phényle. Toutefois, ce produit n'est utilisé que depuis 1977 et n'a servi qu'à parfaire le niveau du réservoir de fluide fonctionnel. Le fluide antérieurement utilisé (un autre Fyrquel) contenait des PTOC et l'analyse a permis d'y déceler la présence d'un composé contenant 0,1% d'o-crésole[57].

Les plantes poussant au voisinage du canal de drainage de l'eau provenant de la station de compresseur présentaient des symptômes semblables à ceux de la toxicité due aux hydrocarbures[57]. Les tiges et les pétioles des feuilles avaient perdu leur turgidité et les feuilles étaient flasques. Le feuillage était légèrement chlorotique et, au contact du sol, il noircissait et se déchirait facilement. Ces symptômes, plus prononcés à proximité de la clôture entourant la station de compresseur, diminuaient à mesure que l'on s'en éloignait mais demeuraient observables, à un certain degré, presque tout le long du canal de drainage. Les plantes poussant partout ailleurs dans le champ ne présentaient pas ces symptômes et les limbes des feuilles n'étaient pas non plus couverts de résidus huileux.

4.2.3.3 L'incident de Belleville

Julian et coll. font mention d'un incident au cours duquel 50 bovins ont été empoisonnés par de "l'huile recyclée"[66]. Cette huile provenait en fait d'une opération de nettoyage effectuée par une entreprise de récupération de l'huile à Belleville. L'huile usée, un fluide de commandes hydrauliques à base de phosphates de triaryle, avait été déposée dans un dépotoir duquel elle fut récupérée par des inconnus et distribuée en guise d'huile "usée". Une enquête démontra que la distribution de cette huile avait été très large, certains échantillons ayant même été retracés jusque dans le nord de l'Ontario[70].

Tableau 4-2 Teneurs en phosphate de triaryle/trialkylaryle dans l'environnement

GENRE D'ÉTUDE ET ENDROIT	AIR			EAU (10^{-9})			SÉDIMENTS (10^{-6})			SOL (10^{-6})			RÉF.
Échantillons d'eau naturelle provenant de 13 endroits des États-Unis (1979)				PTP PNPD PCPD	<0,1-7,9 <0,1-20 <0,1-9,5	(62/32) (55/3) (55/3)	PTP PNPD PCPD	<0,01-4 <0,01-20 <0,01-4	(40/13) (40/17) (40/15)				43
Échantillons prélevés au voisinage de 10 installations de fabrication ou d'utilisation de PTA/PAA aux États-Unis (1979)	PIPD PCD PTC	ng/m³ <0,001-0,1 0,02 0,01-2,0	(20) (1) (3)	PIPD PTA	<100-100 <100-5000	(7) (4)	PIPD PTC PTA	0,1-8 2-5 3-6	(6) (2) (2)	PIPD PCD PTC PTA	0,1-400 2 1-4 4000	(9) (1) (2) (1)	*
Échantillons prélevés au voisinage de 2 installations de fabrication ou d'utilisation de PTA/PAA aux États-Unis (1977)	PTA	µg/gm³ <1,7	(12/0)	PTA	<10	(18/0)				PTA	<0,1	(17/0)	59
Échantillons d'eau potable de 6 usines d'épuration de l'est ontarien (1980)				PTP PTC PTEH	0,0002-0,0026 0,0003 0,0003	(12/12) (12/1) (12/2)							46
Teneurs mesurées dans l'air du milieu de travail, chez un fabricant de PTA des É.-U. (1957)	PTA	mg/m³ 0,27-3,4	(NR)										71
Teneurs mesurées dans l'air du milieu de travail, chez un fabricant de PTP des É.-U. (1960)	PTP	mg/m³ 0,5-29,6	(78)										72
Teneurs mesurées dans l'air du milieu de travail, chez un utilisateur de fluides fonctionnels à base de PTA en Ontario (1977)	PTA	µg/m³ 5	(2)										55
Sol contaminé de PTA à la suite d'une fuite de fluide fonctionnel d'un compresseur de gazoduc en Ontario (1980)										PTA variant de "traces" à contamination "excessive"		(20/17)	57

* Résultats obtenus dans une étude inédite du laboratoire de Las Vegas de l'EPA des États-Unis, et publiés par le Midwest Research Institute[8].

PCPD phosphate de cumylphényle et de diphényle PTEH phosphate de triéthylhexyle PTA phosphates de triaryle mélangés ou non identifiés.

NOTE Les chiffres précédés d'un < constituent les limites de détection de l'étude donnée.

Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'échantillons prélevés dans l'étude. Lorsque possible, le nombre d'échantillons où on a détecté des PTA paraît après la barre oblique. Par exemple: (63/32) indique que 63 échantillons ont été analysés et que 32 d'entre eux contenaient des niveaux de PTA supérieurs à la limite de détection.

(NR) Le nombre d'échantillons n'est pas indiqué.

Cette huile fut utilisée dans une ferme et appliquée sur le dos et la tête des animaux en guise de traitement contre la teigne. Certains animaux ont léché l'huile de leur dos et du dos des autres animaux.

4.3 Teneurs mesurées dans l'air, l'eau et le sol

Les teneurs en phosphate de trialkylaryle mesurées dans des échantillons prélevés dans l'environnement paraissent au Tableau 4-2. Malgré qu'elles soient encore incomplètes, les données et leur distribution donnent une idée de l'occurrence possible de ces produits dans l'environnement. Mentionnons qu'à l'exception d'une étude portant sur l'eau potable en Ontario[46], les échantillons provenaient d'endroits où on s'attendait à découvrir des PTA/PAA (c'est-à-dire au voisinage des installations de fabrication et d'utilisation, le long de cours d'eau en aval de telles installations et dans l'air du milieu de travail).

Les teneurs mesurées dans l'air sont en général très faibles. Les quantités de l'ordre de 10^{-9} g/m^3 mesurées au voisinage des installations de fabrication et d'utilisation étaient, pour la plupart, attribuables à des particules (Étude du laboratoire de l'EPA à Las Vegas, référence 8). Étant donné la faible volatilité des substances en cause, ces résultats ne sont pas étonnants et montrent que la formation d'aérosols constitue la principale voie d'entrée de ces substances dans l'atmosphère. Les teneurs mesurées sur les lieux de travail, même si elles sont faibles, dépassent de plusieurs ordres de grandeur les teneurs mesurées dans l'environnement normal. Les teneurs mesurées dans l'air du milieu de travail d'un utilisateur de fluides fonctionnels à base de phosphate de triaryle[55] sont elles-mêmes de beaucoup inférieures (d'un facteur de 10^2 à 10^3) à celles mesurées là où l'on fabrique ce produit[71,72]. Mentionnons toutefois que ces dernières mesures ont été effectuées à la fin des années 50 et qu'il est probable que les pratiques d'hygiène industrielle aient été considérablement améliorées depuis.

Les concentrations de PTA/PAA découvertes dans les masses d'eau naturelles sont de l'ordre de 10^{-9}. Comme prévu, les concentrations sont plus élevées près des rejets d'eaux usées des entreprises qui fabriquent ou qui utilisent ces produits. Mayer et coll. ont démontré la présence de concentrations importantes de PTA/PAA dans les sédiments[43]. Les teneurs moyennes en PTP, en PNPD et en phosphate de cumylphényle et de diphényle (PCPD) étaient respectivement de 0,12, 0,064 et 0,062 x 10^{-9} tandis que les teneurs correspondantes moyennes dans les sédiments étaient de 110, 290 et 170 x 10^{-9} respectivement. Le facteur de concentration dans les sédiments par rapport au milieu aquatique semble donc dépasser le millier.

La détection du phosphate de triphényle, du phosphate de tricrésyle et du phosphate de triéthyle-hexyle (PTEH) dans l'eau potable, même à des niveaux extrêmement faibles[46], peut être indicatrice de l'ubiquité des PTA/PAA dans l'environnement. Nous avons mentionné la présence possible d'autres types de PTA/PAA à cause de l'existence d'autres maximums non identifiés dans les chromatogrammes. L'origine du phosphate de triphényle (présent dans les douze échantillons analysés), du phosphate de tricrésyle et du phosphate de triéthyle-hexyle n'a pu être déterminée. Toutefois, l'existence de phosphate de tributoxyéthyle (un plastifiant communément utilisé dans les caoutchoucs synthétiques), à des teneurs souvent près de 100 fois supérieures à celles du PTP, peut être due aux rondelles et aux joints d'étanchéité utilisés dans le réseau d'approvisionnement en eau potable. En effet, les auteurs mentionnent que l'eau de robinet stagnante contient une plus grande quantité de phosphates de tributoxyéthyle que l'eau obtenue après avoir laissé couler le robinet pendant un certain temps.

Les teneurs les plus fortes de PTA/PAA mesurées dans le sol (400 à 4000 x 10^{-6}) provenaient d'échantillons prélevés au voisinage des installations de deux fabricants de PTA/PAA (laboratoire d'étude de l'EPA à Las Vegas, référence 8). Les échantillons provenant du voisinage d'une aciérie présentaient aussi des traces de ces produits. Tel que prévu, on a observé une contamination importante du sol au voisinage d'un compresseur de gazoduc d'où s'était échappé du fluide à base de phosphate de triaryle[57]. Toutefois, dans ce cas, la teneur en polluants n'a pas été mesurée exactement.

4.4 Teneurs mesurées dans la biocénose

Comme dans le cas des milieux aérien, aquatique et terrestre, les données portant sur les teneurs et la répartition des PTA/PAA dans la biocénose sont très incomplètes. Nous présentons, au Tableau 4-3, un résumé des données disponibles. Malgré le peu de renseignements dont nous disposons, il est important de noter que six des onze types de PTA/PAA dont nous traitons dans le présent rapport ont été identifiés de façon certaine. De plus, on a aussi découvert du phosphate de cumylphényle et de diphényle (PCPD). Tous les échantillons ont été prélevés à des endroits où l'on s'attendait à découvrir des PTA/PAA (par exemple, cours d'eau en aval d'installations de fabrication ou d'utilisation de PTA et échantillons de plantes prélevés au voisinage de ces installations).

Tableau 4-3 Teneurs en phosphates de triaryle/trialkylaryle dans la biocénose

Type d'étude et endroit	Poissons (10^{-6})			Végétation (10^{-6})			Référence
Poissons capturés à huit endroits des États-Unis	PTP	0,1-0,6	(82/16)				43
	PNPD	0,1-0,9	(55/3)				
	PCPD	0,1	(55/1)				
Poissons capturés à trois endroits des États-Unis	PTP	0,06-0,15	(3)				44
	PTC	0,04	(1)				
	PTX	0,08	(1)				
	PCD	0,13-0,41	(3)				
	PNPD	0,16-0,50	(3)				
	PTA	0,1-0,3	(3)				
Échantillons de végétation prélevés au voisinage de 10 installations fabriquant ou utilisant des PTA/PAA aux États-Unis				PTC	1	(4)	*
				PIPD	0,1-5	(11)	
Échantillons de plantes et de fourrage prélevés au voisinage d'une station de compresseur de gazoduc en Ontario				PTA: variant de "traces" à contamination "excessive"		(12/6)	57

* Résultats d'une étude inédite du laboratoire de l'EPA des États-Unis à Las Vegas, publiée par le Midwest Research Institute[8].

PCPD Phosphate de cumylphényle et de diphényle.

PTA Phosphates de triaryle mélangés ou non identifiés.

Note Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'échantillons prévus lors de l'étude. Lorsque possible, le nombre d'échantillons dans lesquels on a détecté des PTA est indiqué après la barre oblique. Par exemple, (82/16) indique que 82 échantillons ont été analysés et que 16 d'entre eux contenaient des niveaux de PTA supérieurs à la limite de détection.

Les seuls animaux où l'on a découvert des PTA sont des poissons. Les données présentées au Tableau 4-3 portent sur 26 espèces différentes. Toutes les captures ont été faites dans des eaux qui présentaient des teneurs mesurables en PTA/PAA. Un coup d'oeil au Tableau 4-2 montre que les teneurs dans les tissus des poissons sont relativement plus élevées que dans les échantillons d'eau provenant du même endroit. Cette différence indique l'existence d'un effet de bioconcentration dont nous traiterons dans la section 4.5.2.2. Parmi les différents types de PTA identifiés, les phosphates de triaryle commerciaux ont été identifiés comme étant la source de cette bioconcentration: les marques Pydraul 50E et 115E[43,44], Houghto-Safe 1120[44] ainsi que le phosphate de triphényle[43,44] ont été mentionnés.

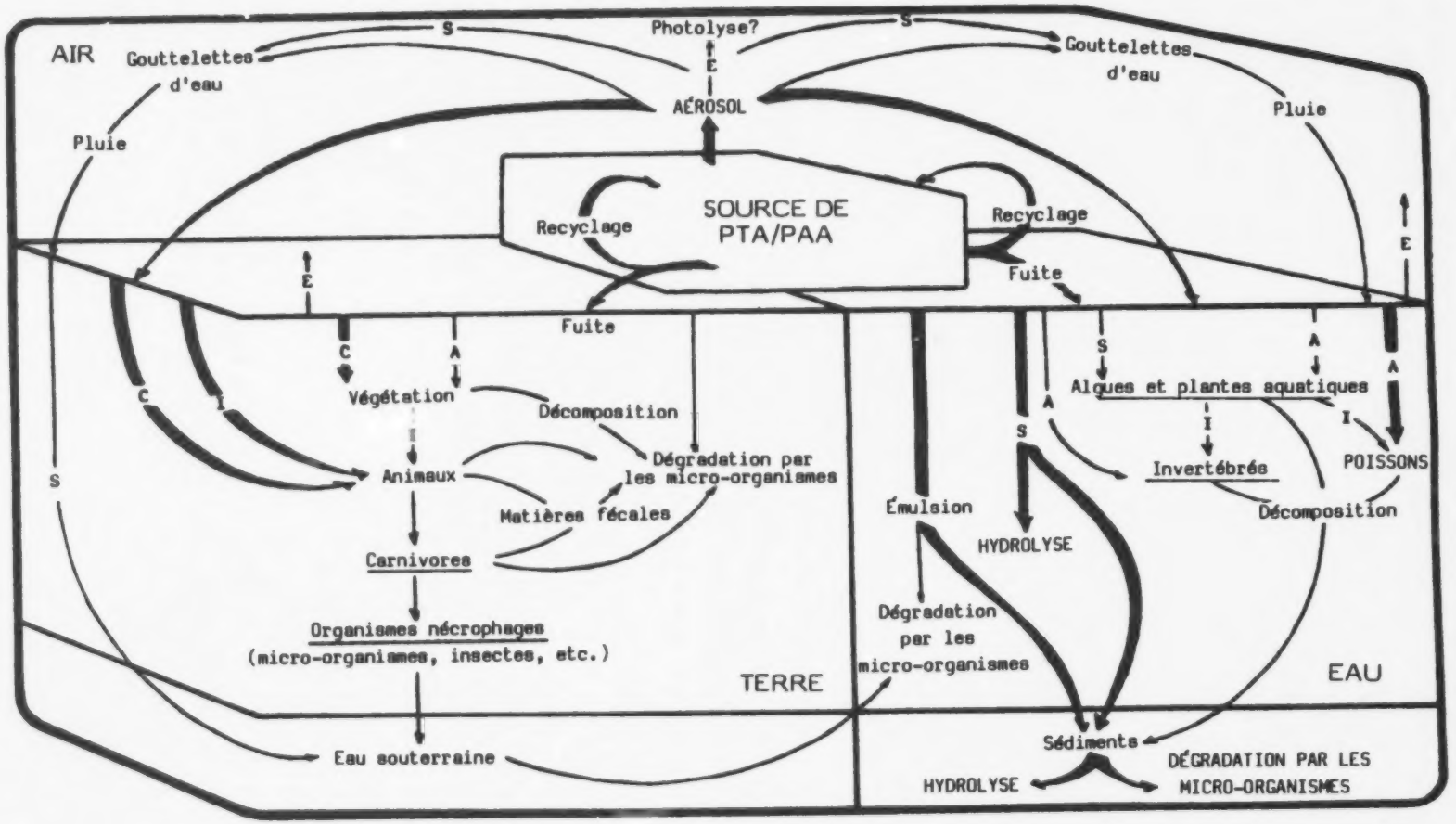
Les études portant sur les quelques échantillons de plantes qui contenaient des PTA n'ont pas été suffisamment poussées pour montrer la voie suivie par la pollution. Par conséquent, nous ne savons pas si l'absorption se fait par les feuilles ou les racines ou si les polluants ne font qu'adhérer à la plante. Une investigation portant sur la contamination du fourrage après une fuite provenant d'un compresseur de pipeline a montré qu'une partie de la contamination au voisinage de la station pouvait remonter à une date antérieure à la fuite en question[57]. Pour expliquer ce phénomène, on a suggéré l'existence d'une contamination faible mais continue, probablement causée par la prise d'air du réservoir de fluides à base de PTA. Cette fuite prendrait vraisemblablement la forme d'un aérosol engendré par la pression interne du système de lubrification.

Il est clair que les teneurs en PTA/PAA dans la biocénose sont très mal connues. Cette situation s'explique en partie par le peu d'intérêt suscité jusqu'à maintenant par les composés qui étaient considérés comme inoffensifs pour l'environnement. Selon Lombardo et Egry, elle s'explique aussi par le manque de spécificité des méthodes actuelles d'analyse[44].

4.5 Transport et devenir

À quelques exceptions près, les voies suivies par les PTA/PAA lors de leur dispersion et de leur dégradation dans l'environnement n'ont pas encore été précisées. Toute évaluation du transport et du devenir de ces composés comporte par conséquent une bonne part de spéculation et doit tenir compte des mécanismes physiques, chimiques et biologiques qui risquent de s'appliquer.

Figure 4-1 Voies possibles pour le transport et l'élimination de phosphates de triaryle/trialkylaryle dans l'environnement



LÉGENDE

ANIMAUX — voies confirmées
algues — voies possibles

S dissolution
A absorption
C enrobage
E évaporation
I ingestion

Nous présentons, à la Figure 4-1, un aperçu général des voies possibles. Les voies attestées sont indiquées. Toutefois, la majorité d'entre elles n'ont pas encore été confirmées. Plusieurs de ces voies peuvent être hypothétiques et leur confirmation ou leur rejet éventuel dépendra des résultats de recherches subséquentes. Il n'est pas non plus possible, à l'heure actuelle, de juger de la rémanence des PTA/PAA dans l'environnement général. Dans la plupart des cas, les données sont inexistantes, sans compter que les voies empruntées dans l'environnement sont en grande partie hypothétiques.

4.5.1 Air

Les phosphates de triaryle/trialkylaryle se caractérisent par une pression de vapeur faible. Ainsi, ils parviendront dans l'atmosphère principalement sous forme d'aérosols. Toutefois, malgré cette faible pression de vapeur, l'évaporation directe (provenant des déversements ou de la surface des goutelettes d'aérosol, par exemple) et l'évaporation à partir des masses d'eau doivent être comptées parmi les mécanismes de transport. La dégradation dans l'atmosphère n'a pas fait l'objet d'études mais il existe une faible possibilité de photolyse et d'oxydation.

4.5.1.1. Volatilité

Les pressions de vapeur des PTA/PAA sont trop basses, aux températures ambiantes, pour permettre une mesure directe et il faut donc avoir recours à l'extrapolation. Les données sur les pressions de vapeur de certains PTA/PAA commerciaux qui paraissent au Tableau 4-4 ont été obtenues à partir des pressions de vapeur à températures élevées, publiées dans les fiches de données techniques du fabricant. Cette extrapolation aux températures ambiantes (25°C) a été effectuée au moyen de la formule de Clausius-Clapeyron qui établit la relation entre la pression de vapeur d'un liquide parfait à saturation, la chaleur de vaporisation (ΔH_v) et la température.

Même si les produits énumérés au Tableau 4-4 sont probablement des mélanges de PTA ou de PAA, il est possible d'en dégager certaines caractéristiques générales. Les phosphates de triaryle ont des chaleurs de vaporisation semblables et leurs pressions de vapeur sont les plus faibles. Les phosphates de trialkylaryle se caractérisent par leurs chaleurs de vaporisation plus faibles et, par conséquent, des pressions de vapeur plus élevées (même si elles sont toujours très basses).

La possibilité d'une volatilisation directe a été démontrée par une étude de l'EPA des États-Unis (laboratoire de Las Vegas, référence 8). On a frotté la face intérieure des glaces de deux voitures à la laine de verre pour vérifier si les plastifiants à base de PTA s'étaient évaporés pour se condenser sur la surface vitrée

Tableau 4-4 Pressions de vapeur de certains PTA/PAA commerciaux*

Marque de commerce	Constituant principal	ΔH_v kJ/mole	p. de v. à 150°C Pa	p. de v. à 25°C Pa
Monsanto TPP	PTP	82,8	20,0	$9,9 \times 10^{-4}$
Santicizer-140	PCD	86,2	10,7	$3,6 \times 10^{-4}$
Santicizer-154	PBPD	82,8	14,7	$7,2 \times 10^{-4}$
Santicizer-141	PEHD	67,4	27	$8,4 \times 10^{-3}$
Santicizer-148	PIDD	52,3	13	$2,5 \times 10^{-2}$

* Calculées à partir des données fournies par les fabricants à l'aide de la formule de Clausius-Clapeyron:

$$\ln (\text{p. de v.}) = -\Delta H_v/RT + C$$

où p. de v. est la pression de vapeur à la température T (°K), ΔH_v est la chaleur de vaporisation du liquide, R la constante universelle des gaz et C une constante d'intégration. Seuls les produits pour lesquels nous disposions d'au moins trois valeurs de pression de vapeur à différentes températures et qui produisaient une courbe ln (p. de v.) en fonction de 1/T de forme rectiligne paraissent dans ce tableau.

relativement plus froide. Les tampons de laine de verre ont ensuite subi une extraction à l'éther isopropylique et l'extrait obtenu, après concentration, a été injecté dans un appareil de chromatographie en phase gazeuse. On a ainsi déterminé la présence de phosphate de tricrésyle à l'intérieur des deux voitures.

Les polluants peu hydrosolubles peuvent s'évaporer à partir des masses d'eau malgré leurs faibles pressions de vapeur. Mackay et Wolkoff ont établi une équation permettant de prédire la demi-vie d'évaporation de ces composés à partir de masses d'eau en brassage constant[73]. Nous présentons, au Tableau 4-5, les demi-vies d'évaporation de certains PTA/PAA dans une couche d'eau de 1 mètre de profondeur, calculées à l'aide de cette équation. Il semble qu'à l'exception possible du cas des phosphates de trialkylaryle (PEHD et PIDD), l'évaporation à partir des masses d'eau ne donnerait pas lieu à un transport significatif pour les PTA/PAA.

4.5.1.2 Photolyse

Les principaux produits dérivés de la photolyse par ultraviolet des phosphates de triaryle sont les phosphates de biaryle et de monoaryle[35]. Toutefois, il est douteux qu'une telle réaction soit possible en conditions atmosphériques car les PTA/PAA se caractérisent par une absorption faible ou nulle des longueurs d'onde supérieures à 290 nm (voir section 3.4.3.2).

4.5.1.3 Oxydation

Il est peu probable que les phosphates de triaryle/trialkylaryle s'oxydent dans l'atmosphère. En fait, on les utilise comme produits ignifugeants précisément à cause de leur résistance à l'oxydation. Ils peuvent cependant réagir au contact de certains composés atmosphériques comme les oxydes d'azote. Dans un tel cas, on assisterait probablement à une substitution au niveau des groupes aryles. Toutefois, aucune étude n'a encore démontré la possibilité d'une telle réaction chez les PTA/PAA.

4.5.2 Eau

L'eau constitue le principal milieu de dispersion et de dégradation des PTA/PAA dans l'environnement, malgré leur faible hydrosolubilité. Les esters de phosphate sont transportés principalement sous forme de suspensions qui, compte tenu de leur propension prévue à se concentrer dans les sols, peuvent s'accumuler dans les sédiments. L'hydrolyse, apparemment accélérée par l'action des micro-organismes, est le principal mécanisme de dégradation. Les forts coefficients de partage octanol/eau indiquent le potentiel de bioconcentration de ces produits dans les organismes aquatiques.

Tableau 4-5 Demi-vies d'évaporation (à 25°C) de certains phosphates de trialkylaryle[a]

Composé	Solubilité[b] (mg/L)	Pressions de vapeur[c] (Pa)	Demi-vie (jours)
PTP	1,9	$9,9 \times 10^{-4}$	85
PCD	2,6	$3,6 \times 10^{-4}$	306
PBPD	3,2	$7,2 \times 10^{-4}$	168
PEHD	1,9	$8,4 \times 10^{-3}$	9
PIDD	0,75	$2,5 \times 10^{-2}$	1

(a) Les demi-vies d'évaporation ($t_{1/2}$) ont été calculées à partir d'une équation développée par MacKay et Wolkoff[73], qui permet de prévoir les taux d'évaporation, à partir de masses d'eau en brassage continu, de composés très peu solubles et à faibles pressions de vapeur:

$$t_{1/2} = \ln(2)\ G\ M_w\ P_w\ C_{is}\ /\ (EP_{is}\ M_i)\ 10^6$$

où G est la quantité d'eau dans l'échantillon (1×10^6 g pour une masse d'eau de 1 m de profondeur et de 1 m^2 de superficie) et E est le taux d'évaporation de l'eau à partir de l'échantillon (valeur estimée à 2740 g/jour par MacKay et Wolkoff pour les plans d'eau typiques d'Amérique du Nord); M_w et M_i sont les poids moléculaires respectifs de l'eau et du polluant; P_w et P_{is} sont les pressions de vapeur respectives de l'eau et du polluant; C_{is} est la solubilité du polluant dans l'eau.

(b) Solubilités des composés disponibles sur le marché, selon Saegar et coll.[74].

(c) Pressions de vapeur des PTA/PAA paraissant au Tableau 4-4.

4.5.2.1 Caractéristiques de la solubilité

Nous connaissons déjà l'hydrosolubilité et les coefficients de partage octanol/eau de la plupart des PTA/PAA envisagés dans le présent rapport. Nous présentons, au Tableau 4-6, un résumé des données disponibles.

L'hydrosolubilité est faible et varie énormément d'un composé donné à l'autre. Il ne semble pas, toutefois, exister de relation évidente entre la structure des PTA/PAA et leur hydrosolubilité.

Le lessivage des plastifiants à base de PTA des plastiques peut survenir malgré leur faible solubilité. Nous présentons, au Tableau 4-7, les données portant sur les possibilités de lessivage de certains plastifiants à base de PTA/PAA, tirées des fiches techniques des fabricants. Ces données ont été obtenues à partir d'essais de réduction du poids d'échantillons contenant 50 parties de plastifiant pour 100 parties de résine de PCV après l'immersion dans l'eau pendant 24 heures. Une faible réduction du poids, de l'ordre d'une fraction de 1%, montre que les plastifiants peuvent être lessivés dans l'eau. Les plastifiants à base de phosphates de trialkylaryle sont légèrement plus sensibles au lessivage que les phosphates de triaryle. Ahrens et coll. ont démontré que le revêtement de vinyle communément utilisé pour les sièges de voitures peut être à l'origine d'un dégagement de PTP lorsqu'ils sont immergés dans l'eau; la solution qui en découle est toxique pour les poissons rouges[76].

4.5.2.2 Bioconcentration

Les PTA/PAA présentent de forts coefficients de partage octanol/eau, lesquels ont été utilisés pour évaluer le potentiel de bioconcentration chez les poissons. Les valeurs de la bioconcentration présentées au Tableau 4-6 ont été calculées par Mayer et coll.[43] et Saeger et coll.[74] à partir d'une équation établie par Neely et coll.[75] pour la truite arc-en-ciel:

$$\log(\text{facteur de bioconcentration}) = 0,542 \log(\text{coefficient de partage}) + 0,124$$

Aux mesures des PTA/PAA dans les tissus de poissons capturés en eaux naturelles contaminées s'ajoutent des expériences de laboratoire sur des truites[43,44]. Les poissons ont été exposés à diverses concentrations de PTA/PAA de l'ordre de grandeur du milliardième pendant 90 jours. Après cette période, on a procédé au dosage des PTA/PAA contenus dans leurs tissus: les résultats paraissent au Tableau 4-8.

Tableau 4-6 Hydrosolubilité, coeficients de partage octanol/eau et facteurs estimatifs de bioconcentration

Composé*	Hydrosolubilité 10^{-6}	Coefficients de partage octanol/eau	Facteur estimatif de bioconcentration	Référence
PTP	1,9	$4,2 \times 10^4$	420	43,74
PTC	0,36	$1,3 \times 10^5$	750	74
PTX	0,89	$4,3 \times 10^5$	1400	74
PCD	2,6	$3,2 \times 10^4$	360	74
PIPD	2,2	$2,0 \times 10^5$	970	74
PBPD	3,2	$1,3 \times 10^5$	770	74
PNPD	0,77	$8,6 \times 10^5$	2100	43
PCPD	0,063	$1,2 \times 10^6$	2500	43
PDBP	96	$1,9 \times 10^4$	270	74
PEHD	1,9	$5,3 \times 10^5$	1600	74
PIDD	0,75	$2,7 \times 10^5$	1100	74

Nota PCPD = phosphate de cumylphényle et de diphényle.
* Tous les composés énumérés sont de qualité commerciale.

Tableau 4-7 Potentiel de lessivage des plastifiants à base de phosphate de triaryle/trialkylaryle du PVC*

Plastifiant	Marque de commerce	Taux de réduction du poids après immersion dans l'eau pendant 24 heures (%)
PTC	-	0,06
PCD	-	0,10
PIPD	-	0,06
PBPD	Santicizer 154	0,04
PEHD	Santicizer 141	0,25
PIDD	Santicizer 148	0,16

Tiré de: Fiches de données techniques de la Monsanto Industrial Chemicals Co.

Tableau 4-8 Mesures expérimentales de la bioconcentration chez la truite

Phosphate de triaryle	Facteurs de bioconcentration[a] Expérimentaux	Calculés
Pydraul 50E		
PTP	314 (217)	
PNPD	444 (133)	
PCPD	2218 (1157)	
Pydraul 115E		
PTP	-	
PNPD	271	
PCPD	760	
Composés uniques		
PTP	271	420
PNPD	691	2100
PCPD	2807	2500

(a) Ces chiffres ont été obtenus par Mayer et coll.[43] à l'exception de ceux entre parenthèses, qui proviennent de Lombardo et Egry[44] pour le Pydraul 50E.

Tableau 4-9 Demi-vies d'hydrolyse (en jours) du PTP, du PNPD et du PCPD en fonction du pH

Composé	9,5	9,0	8,2	7	5	Référence
PTP	1,3		7,5			77
PTP		3		19	>28	43
PNPD		6		>28	>28	43
PCPD		5		>28	>28	43

Les facteurs de bioconcentration expérimentale sont comparables aux facteurs estimatifs obtenus à partir des coefficients de partage octanol/eau pour le PTP, le PNPD et le PCPD. Même si les facteurs mesurés expérimentalement pour le PNPD étaient plus faibles que prévus, la concordance générale des valeurs obtenues semble confirmer la relation utilisée par les auteurs pour dériver les valeurs des facteurs de bioconcentration à partir des valeurs des coefficients de partage octanol/eau[43].

Les demi-vies moyennes d'élimination du PTP, du PNPD et du PCPD ont été établies par Mayer et coll. à 0,54, 3,4 et 5,9 jours respectivement[43]. Ces valeurs ont été obtenues chez des truites arc-en-ciel exposées aux produits dans un système à débit continu pendant 90 jours avant d'être sacrifiées en vue du dosage des teneurs résiduelles en PTA/PAA dans leurs tissus.

Les données tirées d'échantillons naturels (Tableau 4-2) et d'expériences portant sur la bioconcentration montrent que les poissons vivant dans un milieu contaminé de PTA/PAA peuvent concentrer ces produits dans leurs tissus et être ainsi exposés à certains risques. Nous ne savons pas encore dans quelle mesure la concentration dans les tissus provient directement de la contamination du milieu aquatique. Il peut y avoir également transfert et accumulation, le long de la chaîne alimentaire.

4.5.2.3 Hydrolyse

Les propriétés chimiques des PTA/PAA, dont nous avons traité au chapitre 3, donnent à penser que les triesters de phosphate s'hydrolysent relativement rapidement en leurs diesters correspondants, surtout en conditions alcalines. Deux études récentes ont démontré que tel était bien le cas[74,77].

Nous présentons, au Tableau 4-9, les demi-vies d'hydrolyse du PTP, du PNPD et du PCPD à divers pH, dans des solutions tampons et à la température ambiante. Ces demi-vies ont été obtenues par la mesure de la disparition du phosphate de triaryle. Le rôle du pH dans cette disparition est évident. De plus, l'hydrolyse du PNPD et du PCPD semble plus lente que celle du PTP.

Le rôle du pH paraît plus clairement dans le graphique de la Figure 4-2 où l'on distingue une relation approximativement linéaire entre le logarithme de la demi-vie d'hydrolyse (log $t_{1/2}$) du PTP et le pH. L'examen de ce graphique peut donner une idée de l'ordre de grandeur auquel on peut s'attendre pour les demi-vies en conditions de pH normal dans l'environnement: d'un jour environ à pH 10 à 365 jours environ à pH 4. Mentionnons toutefois qu'à mesure que le pH diminue, l'importance relative de l'H_2O comme nucléophile par rapport à l'ion hydroxyle augmentera, donnant peut-être une valeur maximale de $t_{1/2}$ inférieure à celle indiquée.

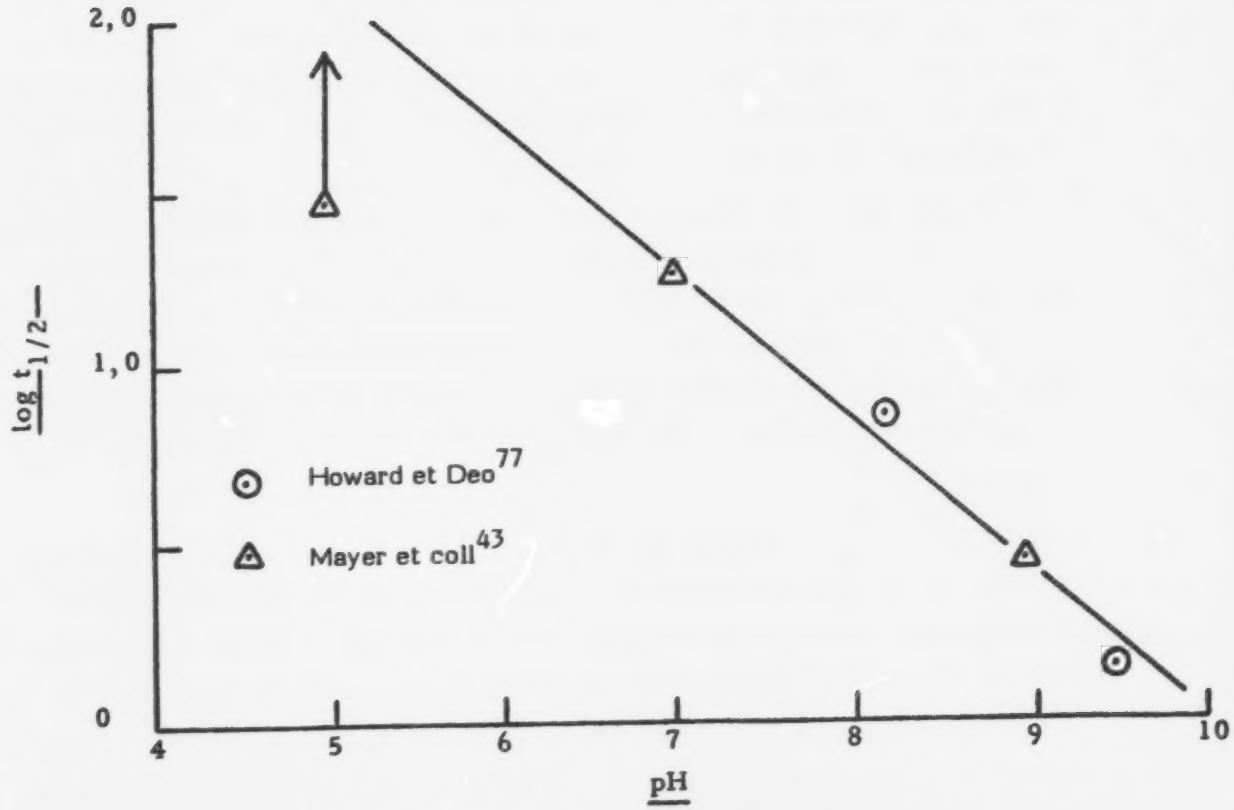


Figure 4-2 Corrélation entre la demi-vie d'hydrolyse du PTP et la valeur du pH pour PTP (données tirées du Tableau 4-9)

Dans les eaux naturelles, le pH n'est qu'un des facteurs contribuant à l'hydrolyse des PTA/PAA. Les sédiments et les micro-organismes aquatiques augmentent aussi de façon marquée les taux d'hydrolyse. Howard et Deo ont comparé la disparition des PTP des eaux du lac Ontario et de la rivière Seneca (toutes deux à un pH initial de 8,2) à celle obtenue dans une eau tamponnée et déminéralisée de pH identique[77]. Les demi-vies mesurées dans le lac Ontario, la rivière Seneca et l'eau déminéralisée étaient respectivement de 1,1, 2,0 et 7,5 jours. Mayer et coll. à l'aide d'un modèle simulant les conditions qui existent dans un lac, ont démontré l'importance de l'absorption par les sédiments et de la dégradation dans l'élimination des PTA présents dans les masses d'eau[43]. Leurs résultats paraissent au Tableau 4-10. Après 28 jours, la concentration initiale de 1 mg/L de Pydraul 50E (qui contient du PTP, du PNPD et du PCPD) avait été réduite à moins de 10 µg/L dans les échantillons d'eau non stérile. Le PNPD et le PCPD ont rapidement disparu des échantillons d'eau non stérile (réduction de 90% en moins de 3 jours) tandis que le PTP disparaissait un peu plus lentement (réduction de 50% en 3 jours environ. Cette différence est attribuable à la plus grande hydrosolubilité du PTP (voir Tableau 4-6)). Le gaz présent (air ou azote) ou le degré d'illumination ne semblent pas avoir d'effet sur le taux de disparition.

Saeger et coll. ont pour leur part démontré l'effet de la structure moléculaire des PTA sur leur taux de disparition des eaux de rivière[74]. Ils ont établi à cette fin les courbes de disparition de 8 PTA/PAA. Les données proviennent de trois expériences séparées utilisant des échantillons d'eau de rivière prélevés au même endroit mais à des moments différents. On a tracé pour chaque cas une courbe de la disparition du PTP.

Il est possible, à partir de ces courbes, de déterminer le temps approximatif nécessaire à la disparition de 50% des PTA/PAA. Pour chaque expérience, on peut obtenir une idée approximative de la stabilité hydrolytique de chacun des PTA/PAA par rapport à celle du PTP en divisant le temps nécessaire à la disparition de 50% de chacun des PTA/PAA par le temps nécessaire à la disparition du PTP. Si on présuppose que la condition de l'eau des trois échantillons (pH, teneur en sédiments, populations de micro-organismes, etc.) était approximativement égale dans chacune des expériences, il est possible de comparer l'activité hydrolytique de chacun des PTA/PAA. Les résultats de cette comparaison sont présentés au Tableau 4-11 et permettent de classer les produits dans l'ordre approximatif suivant, selon leur activité hydrolytique:

$$PTP \approx PCD \approx PTC > PDBP \approx PEHD \approx PBPD > PIPD > PIDD$$

Tableau 4-10 Disparition du PTP, du PNPD et du PCPD dans des modèles lacustres[43]

Caractéristiques du modèle	Temps nécessaire pour une réduction de 90% (jours)		
	PTP	PNPD	PCPD
Non stérile, aéré, illuminé	14	< 3	< 3
Non stérile, aéré, obscur	10	<3	<3
Non stérile, azote, illuminé	10	7	7
Stérile, aéré, illuminé	>28	21	21
Stérile, azote, illuminé	>28	>28	>28

Tableau 4-11 Taux relatifs d'hydrolyse d'un certain nombre de PTA/PAA dans l'eau de rivière*

Composé	Temps nécessaire à la disparition de 50% du produit, divisé par le temps nécessaire à la disparition du phosphate de triphényle
PTP	1,0
PTC	1,3
PCD	1,2
PIPD	2,6
PBPD	1,8
PDBP	1,6
PEHD	1,7
PIDD	5,5

* Tiré de données présentées par Saeger et coll.[74]. Les PTA/PAA sont de qualité commerciale.

Dans une autre expérience qui démontrait elle aussi l'effet de la structure moléculaire sur l'hydrolyse, Howard et Deo ont mesuré les taux de disparition de trois isomères du PTC (phosphates de tri-o-crésyle, de tri-m-crésyle et de tri-p-crésyle) des eaux du lac Ontario et ont démontré que l'isomère ortho se dégrade légèrement plus rapidement que l'isomère méta et que ces deux derniers se dégradent plus rapidement que l'isomère para[77].

Une étude antérieure à celle susmentionnée a pourtant donné des résultats très différents pour l'hydrolyse d'un phosphate de triaryle commercial (IMOL-140) dans l'eau déminéralisée et dans l'eau de rivière[65]. Les auteurs de cette étude parlent en effet de demi-vies de dégradation de 73 et 96 jours respectivement pour l'IMOL-140 dans l'eau déminéralisée et dans l'eau de rivière. De plus, contrairement à Mayer et coll.[43] ils mentionnent que la lumière (fluorescente et naturelle) augmente de façon marquée le taux apparent de disparition. Toutefois, ces résultats ont été obtenus par le biais de mesures de la production d'orthophosphate, le produit ultime de la décomposition de l'IMOL-140. Étant donné que le taux d'hydrolyse des diesters est de beaucoup inférieur aux taux correspondants pour les triesters ou les monoesters (section 3.4.3.3), il est probable que les chercheurs aient mesuré principalement la dégradation des diesters de phosphate.

4.5.2.4 Dégradation par les micro-organismes

Le fait que la disparition soit plus rapide dans les eaux naturelles que dans les eaux stérilisées ou déminéralisées de même pH donne à penser que la biodégradation joue probablement un rôle important dans la disparition des PTA/PAA du milieu aquatique.

Saeger et coll. ont procédé à une étude approfondie du devenir d'un certain nombre de PTA/PAA dans les boues activées[74]. Ils ont montré que le PTP, le PTC, le PCD, le PBPD, le PEHD et le PDBP se dégradent rapidement tandis que la dégradation du PTX, du PIPD et du PIDD est un peu plus lente. Des mesures de l'évolution de la concentration du dioxyde de carbone produit lors de la digestion des eaux usées ont permis d'évaluer le caractère biodégradable de ces produits: la production de dioxyde de carbone, comparée à la production théorique possible calculée à partir de la teneur en carbone de l'ester, donne une indication du taux de digestion. Les mêmes tendances ont été observées lors d'études de l'évolution du CO_2 et ont amené les auteurs à conclure que les esters se décomposent complètement pour donner du dioxyde de carbone, de l'eau et des phosphates inorganiques.

Selon ces auteurs, la dégradation des esters procède vraisemblablement par étapes, l'hydrolyse enzymatique produisant tout d'abord des orthophosphates puis des fractions phénol ou alcool qui subissent elles-mêmes par la suite une dégradation plus poussée. Les auteurs pensent donc que dans l'ensemble, pour les phosphates d'alkylaryle, plus la chaîne alkyle est courte, plus l'ester est biodégradable. Pour les esters de trialkylaryle et de triaryle, l'augmentation du nombre et de la taille des groupes de substitution mène à une diminution de la biodégradabilité. Finalement, les auteurs n'ont décelé aucune corrélation évidente entre la solubilité et la biodégradation.

4.5.3 Environnement terrestre

Mayer et coll.[43] ont calculé les coefficients d'absorption dans le sol (coefficients de partage sol/eau) du PTP, du PNPD et du PCPD à partir de leurs valeurs respectives de solubilité dans l'eau et de leurs coefficients de partage octanol/eau grâce à une méthode mise au point par Kenaga et Goring[81]. Les valeurs obtenues étaient respectivement de $5,5 \times 10^3$, $2,3 \times 10^4$ et $3,4 \times 10^4$. Ces valeurs relativement élevées portent à croire que les PTA/PAA auront tendance à se concentrer dans le sol et les sédiments. En fait, les auteurs sont amenés à conclure que les faibles solubilités dans l'eau et les coefficients d'absorption élevés dans le sol sont tels que les teneurs en PTA/PAA dans le milieu aquatique dépendent directement du rôle joué par les sédiments.

La plus grande partie des PTA/PAA utilisés au Canada (62%) entre dans la composition de plastifiants ignifugeants et finissent par aboutir dans des décharges, sous forme de déchets solides de plastique. De plus, les PTA/PAA des fluides fonctionnels peuvent aboutir dans l'environnement sous forme d'aérosols ou à l'occasion de fuites accidentelles. Dans chacun de ces cas, il y a risque de contamination du sol. Les coefficients élevés d'absorption dans le sol donnent à penser que ce milieu peut constituer le principal lieu d'accumulation des PTA/PAA.

Le devenir des PTA/PAA dans l'environnement terrestre a été peu étudié. Pickard et coll. ont utilisé une culture de micro-organismes provenant d'un échantillon de boue prélevé dans le fond d'un lac, dans les Territoires du Nord-Ouest, pour voir si les micro-organismes sont capables de dégrader le phosphate de triaryle[78]. Ils ont pu démontrer que cette population hétérogène de micro-organismes était en mesure d'utiliser le Fyrquel 220, le PTOC, le PTX et, dans une certaine mesure, le PTP comme source unique de carbone pour leur croissance. Le lac d'où provenait l'échantillon de boue utilisé avait déjà subi une forte contamination par des carburants d'aéronef et d'autres types d'hydrocarbures et constituait par conséquent une excellente source

de micro-organismes utilisant les hydrocarbures. Les auteurs devaient toutefois conclure que même si plusieurs types de sols contiennent sans aucun doute des micro-organismes capables d'utiliser les PTA, il est douteux que tous les sols contiennent une faune microscopique indigène capable d'utiliser les hydrocarbures comme unique source de carbone.

Même s'il semble que certaines espèces de champignons thermophiles utilisent des PTA comme source d'énergie en conditions expérimentales[79], les phosphates de triaryle incorporés en guise de plastifiants dans les PCV ne se prêtent peut-être pas à une dégradation rapide par les micro-organismes dans les conditions qui existent en décharges. Dans une expérience, des échantillons pesés de PCV (contenant 100 parties de polymère, 50 parties de plastifiant, 2 parties de stabilisant et 0,5 partie de lubrifiant) ont été disposés entre deux couches de sol (pH de 6,9) et inoculés avec des Pseudomonas et des Brevibacterium[80]. Après huit semaines d'enfouissement à 30% d'humidité et à des températures se situant entre 22 et 25°C, les échantillons ont été récupérés, séchés et pesés, toute perte de poids ou dégradation des caractéristiques physiques étant attribuée à l'action des micro-organismes. On a pu observer que la dégradation dépendait largement de la nature des plastifiants et que rien ne laissait croire à une action des micro-organismes sur le polymère. Les échantillons utilisés (chacun contenant un plastifiant différent) ne présentaient pas beaucoup de marques de dégradation et les esters de phtalate et de phosphate (PTX et PTC) montraient la plus grande résistance. En fait, la perte de poids de l'échantillon contenant un plastifiant à base de PTC n'était que de 0,1% tandis que l'échantillon contenant du PTX ne présentait aucune perte de poids mesurable.

4.6 Résumé

Les données disponibles montrent qu'on peut trouver des PTA/PAA partout dans l'environnement, qu'il s'agisse de l'atmosphère, du sol ou de l'eau. De plus, on connaît quelques cas d'absorption chez les organismes vivants, plus précisément chez les bovins, les poissons et les plantes. Les renseignements disponibles sont loin d'être complets et il est encore impossible de porter un jugement définitif sur la persistance et la dégradation des PTA/PAA dans l'environnement. Nous présentons, au Tableau 4-12, un aperçu des principales caractéristiques connues.

Tableau 4-12 Résumé des propriétés générales des PTA/PAA et de leur comportement dans l'environnement

Propriétés des PTA/PAA	Comportement dans les trois types de milieu		
	Milieu atmosphérique	Milieu aquatique	Milieu terrestre
Pression de vapeur	Faible volatilité ($\sim 10^{-3}$ Pa); données limitées sur le transport; probablement sous forme d'aérosol.	À cause de leur faible solubilité et de leur faible pression de vapeur, l'évaporation ne joue pas de rôle important dans le transfert de ces produits; évaporation à partir de l'eau?	Les transferts entre le sol et l'atmosphère sont négligeables à cause de la faible pression de vapeur des composés et de leur forte absorption dans le sol; co-évaporation avec l'eau?
Solubilité	S.O.	Solubilité faible, composés probablement entraînés dans le milieu aquatique sous forme de suspension; concentration possible dans les sédiments. Solubilité très variable selon le type de PTA/PAA.	Lessivage supposément limité à partir du sol; possibilité limitée d'un lessivage à partir des déchets de plastique.
Hydrolyse	S.O.	Principale voie de dégradation, accentuée par l'action des micro-organismes et des eaux alcalines; certaines preuves des effets de la structure moléculaire sur les taux d'hydrolyse.	Hydrolyse possible mais non prouvée; action possible des micro-organismes.
Persistance	Pas de données disponibles; vraisemblablement faible.	La demi-vie de dégradation dans les eaux naturelles peut varier de 1 à 7 jours, s'il y a des sédiments et des micro-organismes et que les PTA/PAA sont en solution.	Inconnu; coefficients élevés d'absorption dans les sols; la dégradation dépendrait de l'alcalinité du sol, de sa teneur en eau et des populations de micro-organismes.
Bioaccumulation	Aucune donnée disponible sur les oiseaux ou les insectes.	Bioaccumulation prouvée chez les poissons.	Aucune donnée disponible chez les formes animales plus évoluées.

S.O.: Sans objet.

La majorité des études traitant des effets des PTA/PAA sur l'environnement portent sur l'environnement aquatique et il est plausible que ce milieu constitue à la fois le principal milieu de dispersion des PTA/PAA et leur principal agent de dégradation, en particulier par le truchement des micro-organismes. Les sols et les sédiments aquatiques semblent pour leur part constituer le principal lieu d'accumulation de ces composés.

La persistance des PTA/PAA dépend fondamentalement de leur réactivité dans divers secteurs de l'environnement. À cause de leur faible solubilité, leur taux de transfert à partir d'un résidu liquide ou des sédiments sera vraisemblablement assez faible en conditions statiques. Par contre, si les conditions étaient telles que les PTA/PAA puissent se dissoudre plus facilement, comme dans un milieu aquatique dynamique, leur disparition totale pourrait survenir en moins de deux semaines. (Les 1300 tonnes de PTA/PAA importées chaque année au Canada nécessiteraient 10^9 m^3 d'eau pour se dissoudre entièrement, soit le volume d'un lac de grandeur moyenne comme le lac Simcoe, en Ontario!) Il est toutefois utile de rappeler que l'hydrolyse des triesters de phosphate donne des diesters qui, en plus d'être modérément solubles dans l'eau jusqu'à 3% environ, s'hydrolysent beaucoup plus lentement. Nous n'avons trouvé aucune donnée portant sur la toxicité ou la présence, dans l'environnement, de tels diesters et leur incidence possible nous est donc inconnue.

5. TOXICOLOGIE EXPÉRIMENTALE

5.1 Introduction

La présente partie est consacrée à l'évaluation expérimentale des voies d'intoxication aux PTA/PAA ainsi que de leurs effets. Pour des raisons de commodité, on distingue les études faites sur des espèces écologiquement ou économiquement importantes et celles faites sur des animaux de laboratoire. Les premières études sont qualifiées d'écologiques, les secondes de pharmaco-toxicologiques. Les études écologiques, qu'elles aient été réalisées sur le terrain ou en laboratoire, portent sur le degré de la contamination à l'occasion d'intoxications accidentelles, comme on le mentionne au chapitre 4 du présent rapport. Les expériences de toxicologie pratiquées sur des animaux de laboratoire, notamment la souris, le rat et le cobaye, nous renseignent mieux que toutes autres sur la toxicologie chez l'homme, car on connaît très bien la biologie comparée de ces espèces (quelques expériences réalisées sur des êtres humains seront décrites). L'observation de leurs réactions à toute une variété de substances toxiques a permis de jeter les fondements d'une évaluation de la toxicité qu'on a ajustée en fonction des réactions humaines observées ou supposées. Ces évaluations servent souvent de base à l'établissement de règlements sur la contamination de l'environnement.

La définition des réactions à un toxique nécessite des études expérimentales. Comme il est impossible de chiffrer ni même de tenir compte de toutes les variables d'un milieu donné, il est impossible de caractériser de façon exacte la toxicité d'un polluant. Les études sur les animaux de laboratoire fournissent une base de connaissances qui se prêtent à la formulation de prévisions, en permettant un contrôle rigoureux de variables comme l'âge, le sexe, la période du cycle vital, le régime alimentaire, etc. Malheureusement dans le cas des PTA/PAA, les données expérimentales sont très variables, car on n'a réalisé jusqu'ici qu'un petit nombre d'expériences où d'ailleurs les espèces écologiquement importantes ont été peu étudiées. Par surcroît, la diversité des PTA/PAA (voir chapitre 3) vient ajouter à la confusion; ce caractère tient probablement moins à leur nature chimique qu'à leur action biologique.

5.2 Toxicologie environnementale

5.2.1 Absorption, distribution et élimination

L'évaluation comparative des voies d'absorption des PTA/PAA se limite à des interprétations empiriques basées sur les conditions particulières de l'exposition. Ainsi, un certain nombre d'études ont révélé des effets toxiques chez les poissons

à la suite de l'absorption de fractions de PTA/PAA solubles dans l'eau (voir Tableau 5-2). Dans ces cas, on peut supposer que le produit est assimilé à la surface des branchies, bien que l'absorption cutanée soit également possible. Les daphnies et les moucherons sont sensibles au Pydraul 50E dans l'eau[43]. On parle également d'absorption cutanée dans les études sur l'activation des insecticides organophosphatés par les PTA/PAA chez les insectes[87-90]; on pense qu'il s'agit d'un passage direct au travers de la cuticule.

L'intoxication par ingestion du polluant produit également des effets toxiques chez les insectes[91]. De même chez les poissons, l'ingestion peut être considérée comme une voie d'absorption, ainsi que le montrent des études actuellement en cours sur les effets du PTP réalisées par le Centre canadien des eaux intérieures de Burlington en Ontario[92]. Les études sur le bétail accordent une attention spéciale à l'absorption par voie digestive. On constate que les animaux auxquels on fait ingérer du Fyrquel™ 150 montrent les mêmes symptômes d'intoxication que ceux empoisonnés accidentellement dans les pâturages[93]. Des signes d'intoxication se manifestent également chez d'autres espèces domestiques nourries avec des aliments contenant du PTA[94].

Il est impossible d'estimer l'effet potentiel des PTA/PAA sur un animal en fonction du mode d'absorption. On sait cependant que l'absorption par voie orale, par les branchies et par la peau a des effets toxiques.

Jusqu'ici, l'absorption, la distribution et l'élimination des organophosphorés dont il est question dans le présent document n'ont été définies que pour les poissons. Lockhart et coll. ont pu déceler une concentration de composés d'IMOL S-140 dans les tissus de la truite arc-en-ciel en mesurant les crésols qu'ils forment en s'hydrolysant[83]. Une exposition de quatre mois à un mélange d'eau et d'IMOL S-140 à une concentration de 900 µ/L en conditions dynamiques produit une concentration dans les muscles blancs et plus particulièrement dans les tissus du système digestif, notamment dans les tissus accessoires et adipeux (Tableau 5-1). Mayer et coll. ont réalisé une étude poussée sur les composés Pydraul 50E et 115E en milieu aquatique; utilisant des alevins de truite arc-en-ciel, ils ont observé une concentration de trois des composants de ces deux fluides hydrauliques en fonction de la dose administrée[43]. Ils ont mesuré le PTP, le PNPD et le PCPD. Ils n'ont décelé aucune interaction; la concentration des 3 PTA dans les tissus était la même, qu'ils soient administrés séparément ou ensemble dans une huile hydraulique, en quantités absolues équivalentes. Après 90 jours d'exposition, le PTP, le PNPD et PCPD s'étaient concentrés chez les alevins 271, 591 et 2807 fois (voir partie 4.5.2.2) respectivement. Sitthichaikasem s'est intéressé à l'élimination de ces composés chez la truite arc-en-ciel: il a évalué

Tableau 5-1 Accumulation de phosphates de triaryle/trialkylaryle dans les tissus de la truite arc-en-ciel (Salmo gairdneri)

Composé	Concentration d'exposition µg/L	Durée d'exposition	Tissu (µg/g)			Référe.
			Muscle blanc	Autre tissu	Poisson entier (alevin)	
IMOL S-140	900	4 mois	9	152		83
Pydraul 50E	de 1 à 15	90 jours				43
PTP					de 0,13 à 1,0	
PNPD					indét. à 1,3	
PCPD					de 0,32 à 3,0	
Pydraul 115E	de 58 à 34	90 jours				43
PTP					indét.	
PNPD					de 0,15 à 1,6	
PCPD					de 0,81 à 14	
PTP	de 0,22 à 1,4	90 jours			de 0,08 à 0,41	43
PNPD	de 0,36 à 4,2	90 jours			de 0,33 à 1,3	43
PCPD	de 0,22 à 2,0	90 jours			de 0,55 à 3,3	43

la demi-vie du PTP à 0,54 jour, celle du PNPD à 3,4 jours et celle du PCPD à 5,9 jours[85]. Remarquons que le PCPD est plus concentré et sa demi-vie est plus longue.

5.2.2 Effets toxiques

5.2.2.1 Intoxication aiguë

En général, les données comparatives dont nous disposons sur les effets toxiques des PTA/PAA portent sur les poissons et nous renseignent sur l'intoxication tant aiguë que chronique. Habituellement, l'intoxication aiguë est de courte durée (jusqu'à environ 30 jours), mais la concentration du polluant est élevée.

On présente au Tableau 5-2 la CL_{50} de toute une variété de PTA/PAA chez plusieurs poissons; ces valeurs correspondent, entre autres, à des périodes de 24 et 96 heures. On constate que de tous les composés figurant à ce tableau, c'est le Pydraul 115E qui exerce l'effet toxique le moins aigu chez les espèces étudiées, tant pour sa CL_{50} que pour les autres manifestations de toxïcité. Par ailleurs, le fluide IMOL S-140 a un effet toxique moins aigu chez la truite arc-en-ciel que le Houghto-Safe 1120 ou le Pydraul 50E. En terme de toxicité aiguë et indépendamment de l'espèce de poisson étudiée, les organophosphorés se rangent comme suit, par ordre décroissant: PTP, PIDD, PTC et le groupe des PCD, PNPD et PCPD. Du point de vue de la mortalité, la truite arc-en-ciel semble être l'espèce la plus vulnérable ce qui n'est pas le cas si on envisage les autres signes de toxicité aiguë; de ce point de vue, c'est le crapet arlequin qui a la première place. Chez la truite arc-en-ciel, on a pu faire une comparaison des effets selon l'âge: une évaluation de toutes les expériences réalisée sur cette espèce indiquent une sensibilité au Pydraul 50E et au PTP égale chez les alevins, les petits poissons et les poissons de plus grande taille. La toxicité semble légèrement plus accusée en milieu dynamique qu'en milieu statique car la CL_{50} y est la plupart du temps plus importante. Cette différence n'est pas facile à expliquer, elle peut être due au fait que les produits résultant de la décomposition des TPA/PAA sont présents en quantités plus importantes en milieu statique; on n'a cependant pas évalué la toxicité relative de ces produits.

On présente au Tableau 5-2 des valeurs sur l'intoxication aiguë d'autres organismes aquatiques: on peut voir qu'en général les algues, les daphnies, les mysidés réagissent de la même façon que les poissons aux formules et aux composés particuliers de PTA/PAA.

Tableau 5-2 Effets toxiques d'une exposition aiguë aux phosphates de triaryle/trialkylaryle chez certains organismes aquatiques

Espèce	Condition du milieu	Composé	CL_{50} (mg/L) 24 h	CL_{50} (mg/L) 96 h	Signes cliniques	Référence
Algue (Selenastrum capricornutum)	statique	Pydraul 50E		5		43
		Pydraul 115E		> 1000		
		PTP		2		
		PNPD		> 1000		
		PCPD		> 1000		
Daphnie (Daphnia magna)	statique	Pydraul 50E		7,8 (48 h)		43
		Pydraul 115E		13		
		PTP		1,0		
		PNPD		96		
		PCPD		> 560		
Mysidé (Mysidopsis bania)	statique	Pydraul 50E		0,27		43
		Pydraul 115E		0,70		
		PTP		> 0,18 < 0,32		
		PNPD		20		
		PCPD		9,4		
Larves de chironomes (Chironomous plumosus)	statique	Pydraul 50E		1,6 (48 h)		43
Poecillia reticulata	statique	IMOL S-140	> 14		Aucun	65
Truite arc-en-ciel (Salmo gairdneri)	statique	IMOL S-140	> 14		Aucun	65
	statique	Houghto-Safe 1120	4,2	1,7	Aucun ou rares	84
		Pydraul 50E	1,3	0,72		
		Pydraul 115E	> 100	45		
		Houghto-Safe 1120		0,65	Aucun ou rares	
	dynamique	Pydraul 50E		0,67		
	statique	Pydraul 50E		2,0		43
		Pydraul 115E		10		
		PTP		0,4		
		PNPD		> 100		
		PCPD		> 100		
frai	statique	Pydraul 50E	3,4	1,7	À haute dose, hémorragies sous la nageoire dorsale	85
		TPP	> 0,56	0,31		
alevins		Pydraul 50E	2,0	1,3		
		PTP	0,62	0,32		
Tête-de-boule (Pimephales promelas)	statique	Houghto-Safe 1120	> 90	35	Anorexie, hypersensibilité, hémorragies à la base de la nageoire dorsale	84
		Pydraul 50E	2,5	1,3		
	dynamique	Houghto-Safe 1120	17			
		Pydraul 50E	2,1			
	statique	PTP	0,66			43
		PNPD	> 1000			
		PCPD	> 1000			
Cyprinodon variegatus	statique	Pydraul 50E	1,9			43
		Pydraul 115E	7,1			
		PTP	>0,32 <0,56			
Barbue de rivière Ictalurus punctatus	statique	Houghto-Safe 1120	130	43	Anorexie, hypersensibilité, hémorragies à la base de la nageoire dorsale	84
		Pydraul 50E	7,2	3,0		
		Pydraul 115E	> 100	> 100		
	dynamique	Houghto-Safe 1120		> 15		
		Pydraul 50E		2,4		
Crapet arlequin (Lepomis machronchirus)	statique	Houghto-Safe 1120	32	12	Forte anorexie, hypersensibilité, nage anormale, hémorragie à la base de la nageoire dorsale	84
		Pydraul 50E	4,4	2,2		
		Pydraul 115E	> 100	> 100		
	dynamique	Houghto-Safe 1120		11		
		Pydraul 50E		2,8		
	statique	PIDO		6,7		82
		PTC		7,0		
		PTP		0,29		
	statique	Pydraul 50E	3,2	2,7	Hémorragie à la base de la nageoire dorsale	
		PTPC	> 100	> 100		
Prêtre (Menidia beryllina)	statique	PIDO		1,4		82
		PTC		8,7		
		PTP		0,10		

Julian et coll.[66], Beck et coll.[67], Nicholson[68] et Flatla[95] ont décrit avec précision les effets cliniques et pathologiques de 11 intoxications accidentelles du bétail par les PTA/PAA (voir partie 4.3.2). En général, il semble que l'ingestion d'un fluide hydraulique contenant du phosphate de triaryle provoque d'abord de la diarrhée, puis une série progressive d'effets à retardement. Après quelques jours ou quelques semaines d'exposition, on a observé des signes de faiblesse dans les membres postérieurs, une bouleture et une légère ataxie. On a également constaté que les animaux manquaient de coordination et avaient peut-être de la difficulté à se lever. Néanmoins, la sensation ne semblait pas atteindre les membres postérieurs. En quelques jours, les animaux manifestèrent des difficultés à se tenir debout; comme leurs membres postérieurs étaient déformés, ils manquaient de coordination, ce qui semble indiquer une perte de sensibilité proprioceptive. Cette affection a progressé jusqu'à la paralysie complète et irréversible dans bien des cas. La détérioration des muscles était évidente. Dans les cas graves, le système moteur des membres antérieurs était également affecté. Des signes de dyspnée se sont manifestés lorsque l'animal marchait. Dans certains cas, la production laitière s'est interrompue. Quantité d'animaux sont morts à la suite d'un empoisonnement par intoxication directe (voir partie 4.2.3); dans la majorité des autres cas, on a tué l'animal.

L'étude pathologique n'a révélé aucune lésion particulière, mais on a observé un certain nombre de cas de broncho-pneumonie légère. À quelques reprises, le petit intestin semblait touché. À l'examen histopathologique, on a observé des axones enflés montrant des signes de dégénérescence wallérienne; la mort de l'axone précédait nettement la détérioration de la myéline. On a observé la dégénérescence des axones et leur démyélinisation plus particulièrement dans la région cervicale supérieure de la moelle épinière; dans la portion inférieure de cette région, de même que dans les régions thoraciques et lombaires, les lésions se faisaient de plus en plus rares et distribuées plus également en périphérie de la moelle. On a trouvé quelques neurones dégénérés dans le cerveau ainsi que dans les fibres nerveuses périphériques, notamment dans les nerfs sciatique et fémoral.

L'analyse du sang, du sérum et de l'urine n'a révélé aucun changement significatif. La cholinestérase sanguine était inférieure à la normale.

À en juger par l'ensemble des signes cliniques, l'intoxication serait due à un PTOC ou à un autre PTA/PAA. Le rapport clinique du collège des vétérinaires de l'Ontario rapporte cependant un fait intéressant: chez l'une des génisses affectées par le déversement du pipeline de Barrie, on n'a détecté aucun PTOC dans les échantillons de nerf sciatique, la limite de détection de l'analyse étant de 0,02 millionième[57].

Les animaux les moins touchés par l'effet neurotoxique retardé se sont rétablis, et ont mis au monde un veau normal l'année suivante. Il ne semble pas y avoir d'effet tératogène ni de réduction de la productivité. Un certain nombre de vaches ont mis bas juste avant de tomber malade ou en cours de maladie; celles qui n'étaient pas paralysées au point de ne pouvoir se tenir debout ont nourri leur petit normalement. Lorsque la production de lait diminuait, la croissance du veau avait tendance à ralentir, mais aucun des veaux non sevrés n'a été atteint, ce qui indique que le transfert de toxiques actifs par le lait était faible ou inexistant; néanmoins, cette question mérite d'être approfondie.

Il est impossible de connaître la dose de fluide hydraulique que le bétail a ingéré ou absorbé d'une quelqu'autre façon, mais il semble que ces animaux sont particulièrement sensibles aux PTA/PAA. La neurotoxicité tardive qui se manifeste est semblable aux symptômes observés chez le poulet ou l'être humain. Cependant, le bétail montre un appétit apparemment "insatiable" pour les huiles, qu'on ne connaît pas aux autres animaux de ferme[70].

On a réalisé des expériences d'intoxication aiguë sur du bétail afin de connaître les effets d'une contamination accidentelle. Les veaux étaient très sensibles au Fryquel 150, administré par voie orale, soit en 10 doses de 5, de 10 et enfin de 20 g/kg ou en une dose unique de 5 g/kg[93]. Un jour après l'administration du produit, les premiers symptômes de l'empoisonnement ont été la diarrhée, les douleurs abdominales, une respiration rapide et le myosis. Par la suite, ces symptômes se sont accentués au point que les veaux sont entrés dans le coma pour finalement mourir en convulsions le treizième jour. Par ailleurs, deux vaches auxquelles on avait administré du Fryquel 150 par voie orale à raison de 0,5 et 1,0 g/kg ont d'abord présenté les mêmes symptômes, mais ils sont disparus deux jours plus tard[93]; du point du vue clinique, ces vaches étaient normales entre les jours 7 et 19 après avoir absorbé 0,5 g/kg et entre les jours 7 et 14 après avoir absorbé 1,0 g/kg; à partir des jours 19 et 14 respectivement, la paralysie les a progressivement gagnées et une semaine plus tard, leurs membres postérieurs étaient complètement atteints. La cholinestérase du sang avait nettement baissé chez tous les animaux soumis aux expériences. L'examen des tissus a révélé une dégénérescence des axones précédant apparemment une détérioration de la myéline.

Des épreuves en laboratoire plus poussées ont été réalisées sur des lapins, des chèvres et des veaux: une dose unique de Cellulube 220 de 5 g/kg ou plus, administrée par voie orale produit chez ces animaux les signes d'une intoxication au phosphate

de triaryle[94]. Les symptômes se manifestent de 4 à 25 jours après l'administration du polluant. Après seulement 24 heures, une dose de 20 g/kg ou plus provoque chez le lapin des manifestations d'anorexie, de salivation, de diarrhée, de tympanite, de dyspnée, un manque de coordination, la paralysie et finalement la mort. L'action de la cholinestérase sanguine est inhibée, mais cet effet n'est pas nécessairement relié à l'état physique de l'animal. On n'a trouvé aucune lésion importante mais la pathologie microscopique a révélé une démyélinisation et un gonflement des axones du système nerveux périphérique. Chez les chèvres et les veaux, on a aussi noté l'apparition de vacuoles dans le cytoplasme des grands neurones du noyau moteur ventral de la moelle épinière.

Il semble impossible de définir précisément l'intoxication aiguë par les PTA/PAA. En effet, les doses sublétales et létales varient considérablement selon le produit chimique. Ainsi, un composé comme le PTOC produit une intoxication aiguë à une dose de l'ordre d'une fraction de millionième, tandis que dans le cas du PNPD, une dose beaucoup plus élevée est nécessaire. Les réactions provoquées par les divers mélanges de PTA/PAA correspondent à la toxicité des corps présents.

Par ailleurs, l'étude de l'intoxidation aiguë a révélé qu'il serait préférable d'utiliser une période d'évaluation plus longue que les 96 heures habituelles, car on s'est aperçu que la létalité peut être retardée, et se manifester après plusieurs jours de rétablissement apparent.

5.2.2.2 Intoxication chronique

Comme dans le cas de l'intoxication aiguë, les études sur l'intoxication chronique aux PTA/PAA portent surtout sur les poissons (Tableaux 5-3 et 5-4) et, plus particulièrement sur la truite arc-en-ciel; cette espèce semble d'ailleurs être l'une des plus sensibles parmi celles que Mayer et coll. ont étudiées[43]. On a constaté que les effets des PTA/PAA, indépendamment de la dose, consistaient généralement en un ralentissement de la croissance, une diminution du collagène ou l'apparition d'anomalies de la colonne vertébrale, le gonflement du foie et des affections oculaires[43,65,83,85,92]. Les expériences sur les poissons ne portaient cependant pas sur la dégénérescence des fibres nerveuses qu'on observe habituellement dans ces cas. On a cependant noté des comportements reliés à des troubles nerveux comme la diminution de l'appétit et l'augmentation possible de la sensibilité à la lumière. Le dernier symptôme à se manifester est une nage anormale et désorganisée[43,65]. On a aussi observé une coloration bleuâtre du péritoine et des tissus adipeux[65,85]. On n'a remarqué aucune

anomalie reproductive, mais il faut se rappeler que la plupart des études sur l'intoxication chronique ne visent pas à évaluer ce genre d'effets ou portent sur des spécimens immatures comme les alevins de truite.

Chez la truite arc-en-ciel, l'analyse biochimique a révélé une augmentation de la transaminase glutamooxaloacétique (GOT) du plasma, indice de troubles hépatiques possibles, tandis que l'accroissement de la déshydrogénase de l'acide lactique (LDH), isoenzyme musculaire, indique une affection musculaire[83]. Wageman et coll.[65] et Hodson et coll.[92] ont noté une baisse des composantes sanguines, particulièrement de l'hématocrite.

L'intoxication chronique peut avoir un effet létal, du moins chez certains des poissons étudiés[43,65,92]. Il semble par ailleurs que les poissons recouvrent la santé si l'on cesse l'administration des polluants[65].

Il faut également mentionner qu'un groupe de chercheurs a noté à l'occasion d'une première expérience une diminution de l'acétylcholinestérase du sérum[65], mais ils n'ont constaté aucun changement pour ce paramètre en répétant l'expérience[83]. Quoi qu'il en soit, on ne considère plus les variations de la concentration de cette enzyme comme un signe d'intoxication aux organophosphatés (voir partie 5.3).

Il est évident que la truite arc-en-ciel est l'espèce de poisson la plus sensible, particulièrement si on la compare à la tête-de-boule[43]. En outre, comme la réaction de la truite grise est très semblable à celle de la truite arc-en-ciel, il se peut que la sensibilité soit à peu près la même chez tous les salmonidés. Les différences se situent surtout entre la truite et les invertébrés, ces derniers étant beaucoup plus résistants à la létalité. L'intoxication provoque chez le canard et le faisan une réaction semblable à celle que l'on observe chez la poule (voir partie 5.3) et qui se caractérise principalement par une dégénérescence nerveuse progressive[96,98]. Il s'agit d'une réaction à retardement qui peut atteindre les pattes et les ailes. Seuls les sujets légèrement atteints ont pu se rétablir. Chez le porc, l'intoxication chronique au PTOC par injection percutanée a provoqué la démyélinisation de la moelle épinière ainsi qu'une paralysie irréversible des membres postérieurs[97].

Il semble que la voie d'administration du contaminant influence la gravité de l'intoxication. Ainsi, la truite arc-en-ciel meurt si l'eau où elle vit contient plus de 1,4 µg/L de PTP[43], mais requiert une dose 10 000 µg/g de nourriture (plus de 1000 µg/g, selon le protocole expérimental utilisé dans l'étude) par voie orale pour mourir[92]. Bien qu'il soit impossible d'établir de façon précise la quantité de PTP absorbée selon

Tableau 5-3 Toxicité chronique des phosphates de triaryle/trialkylaryle chez certaines espèces

Espèce	Composé	Dose		Comportement et symptômes	Croissance
		Quantité	Régime		
Truite arc-en-ciel (salmo gairdneri)	IMOL 140	900 µg/L	10 L/min pendant 4-5 mois (peut avoir ingéré une quantité additionnelle)	Diminution de l'alimentation (surtout à la surface) après 8 jours; à la fin, nage anormale	Continue
	Pydraul 50E	2 à 192 µg/L	Conditions dynamiques pendant 90 jours (alevins de truite)		Accélérée à 2 µ/L, ralentie à 3 à 192 µg/L
	PTP	de 1 à 10 000 µg/g de nourriture	Mélangé sux aliments pendant 6 mois	Nage anormale à la dose la plus élevée	Ralentie à la dose la plus élevée
Oiseaux Canard Faisan	PTA PAA			Légers troubles sensoriels et faiblesse motrice	
Porc	PTOC	128 mg/kg du poids corporel	Injection percutanée sur le thorax toutes les 48 heures à 83 reprises	Apparition graduelle d'une paralysie partielle irréversible des membres postérieurs après 70 à 166 jours d'intoxication	Ralentie après 100 jours

Tableau 5-3 (suite)

Paramètre chimique	Hématologie	Effets observés		Rétablissement	Références
		Pathologie	Létalité		
Augmentation de la concentration de LDH et de GOT, baisse de la phosphatase alcaline	Baisse de l'hématocrite	Gonflement du foie, coloration foncée des tissus adipeux (bleu-gris)	Jusqu'à 50% après 4 mois	Oui	43,65
Augmentation de la teneur corporelle en proline, hydroxyproline et vitamine C; baisse du collagène vertébral, du calcium et du phosphore		Distention de l'abdomen; coloration anormale; hémorragies localisées; rétrécissement des yeux et cataractes après 30 jours			85
Augmentation des protéines plasmatiques à la dose la plus élevée	Légère baisse de l'hématocrite, du nombre et du volume des globules rouges	Élévation de l'indice hépatosomatique lorsque la dose est élevée, importantes déformations de la colonne et des membres	50% à la dose la plus élevée		92
		Dégénérescence progressive des fibres nerveuses des pattes aux ailes commençant 8 à 12 jours après l'administration de la dose	Oui	Oui, 3 semaines après l'administration de la dose: complet seulement dans les cas sans gravité	96
		Démyélinisation de la moelle épinière		Non	97

Tableau 5-4 Concentrations (µg/L) du phosphate de triaryle/trialkylaryle dans l'eau provoquant une intoxication chronique ($P < 0,05$)[43]

Espèces et composé	Durée de l'intoxication	Survie	Croissance	Cataracte	Collagène vertébral
Daphnies[(a)]	28 jours				
Pydraul 50E		> 136			
Moucheron[(b)]	30 jours				
Pydraul 50E		> 130 < 290			
Truite arc-en-ciel	90 jours				
Pydraul 50E		> 8 < 15	> 2,5 < 3,5	> 1,1 < 2,5	> 0,82 < 1,1
Pydraul 115E		> 8,4 < 16	< 5,8	< 5,8	> 5,8 < 8,4
PTP		> 1,4	> 1,4	> 1,4	> 1,4
PNPD		> 4,2	> 4,2	> 1,6 < 2,1	> 0,36 < 0,75
PCPD		> 2,0	> 1,4 < 2,0	> 0,76 < 1,4	< 0,22
Truite grise	120 jours				
Pydraul 50E		> 5,3 < 16	> 2,6 < 5,3	> 2,6 < 5,3	< 2,6
Tête-de-boule	30 et 90 jours				
Pydraul 50E		> 560 < 752	> 560 < 752	> 138	< 317
PTP		> 87 < 230	> 230	> 230	

(a) Aucun effet sur la reproduction à 136 µg/L ou moins.
(b) Étude de l'émergence de Chironomous plumosus: Sanders 1979, communication personnelle à Mayer et coll.[43].

chaque voie, on peut néanmoins estimer que ce corps est plus toxique lorsqu'il est dissous, en considérant le passage de l'eau par les branchies par rapport à la consommation quotidienne d'aliments.

La réaction à l'intoxication chronique dépend de la composition du PTA/PAA, comme c'est le cas de la réaction à l'intoxication aiguë. Les données présentées aux Tableaux 5-3 et 5-4 indiquent que le Pydraul 50E est plus toxique que l'IMOL S-140 ou le Pydraul 115E, ce qui correspond aux résultats des études sur les intoxications aiguës (Tableau 5-2). Par contre, la toxicité du PTP est équivalente à celle des PNPD et PCPD. Cette comparaison nous permet de voir que l'effet de ce polluant dépend de la voie d'absorption: la contamination par la chaîne alimentaire doit être évaluée différemment de l'intoxication provenant du milieu ambiant.

5.2.2.3 Études in vitro et en milieu de culture

Bien que de portée et d'intérêt limités, les études in vitro ont permis d'expliquer certains mécanismes d'action fondamentaux des organophosphorés. La plupart de ces études ont été réalisées sur des animaux de laboratoire comme on le verra à la partie 5.3, mais l'une d'entre elles portait néanmoins sur une espèce moins commune. Dans une étude sur le muscle strié du crabe Carcinus maenas et de la blatte Periplaneta americana, on a examiné le réticulum sarcoplasmique, organite de la cellule musculaire dérivé du réticulum endoplasmique et associé à la contraction; en présence de 0,001 mole/L de PTC, on a pu observer des changements dans la dynamique du Ca^{2+} [99]. Le PTC exerce essentiellement une action inhibitrice sur l'accumulation normale de Ca^{2+} du réticulum sarcoplasmique; de plus, comme il commande la libération du Ca^{2+} lié, celui-ci s'accumule dans le sarcoplasme, ce qui touche directement les protéines contractiles de la cellule musculaire et provoque une contraction[99]. Fait intéressant, cette contraction anormale, qui se traduit probablement par la paralysie in vivo, se produit sans le concours de l'acétylcholinestérase; comme on avait tenté sans succès de relier les variations de la concentration de cette enzyme avec l'action des PTA/PAA, cette étude in vitro revêt une importance particulière car on y attribue aux toxiques une action biochimique.

Les études en milieu de culture sur la capacité des micro-organismes et des champignons à métaboliser les PTA/PAA sont particulièrement intéressantes, car elles permettent de connaître le destin de ces produits dans l'environnement, notamment dans le sol. On a étudié un certain nombre de champignons mésophiles appartenant à trois genres communs: on a constaté qu'ils n'utilisent ni les phosphates d'aryle PTP, PTC et PTX, ni un plastifiant contenant un mélange de PAA[100]; par contre

certains champignons thermophiles ont métabolisé le PTP et le PTC, utilisant ces substances pour leur croissance[79,101]. La croissance de ces champignons est également stimulée par les PTA, qu'ils leur soient administrés dans une culture en gélose contenant 1% v/v de phosphate organique, ou dans de la terre, dans une proportion de 1,5 mL de phosphate organique par 3 g de terre. Ces constatations sont intéressantes du point de vue écologique, même si le champignon ne dégrade pas les PTA[101]. Notons cependant que Aspergillus niger, entre autres, n'est affecté ni par le PTP ni par le phénol résultant de son hydrolyse à une concentration variant de 5×10^{-5} à 5×10^{-3} M[102].

5.2.2.4 Nutrition

Un certain nombre d'études sur les effets des PTA/PAA relient ces derniers à la qualité de l'alimentation et aux besoins nutritifs de la population étudiée. Seuls quelques-uns de ces travaux portaient sur d'autres espèces que les animaux de laboratoire; cependant, dès 1952, Draper et coll. ont découvert que la présence de PTOC dans un régime alimentaire déficient en vitamine E provoque la paralysie des membres postérieurs chez l'agneau[103]. Ces chercheurs pensaient que la toxine agit directement contre la vitamine E, accentuant la dystrophie musculaire que produit la carence. Par la suite, Cowlishaw et Blaxter ont complété ces découvertes par leurs travaux sur les veaux[104]: le PTOC agit bel et bien contre la vitamine E, en empêchant son absorption dans le tube digestif, mais son action est avant tout directe, car il provoque la démyélinisation des nerfs moteurs qui se traduit par des troubles nerveux au niveau musculaire.

5.2.2.5 Potentialisation

Les recherches sur la toxicité des PTA/PAA ont mis en évidence la capacité de ces composés chimiques d'augmenter la toxicité relative d'autres produits organophosphorés. On s'est beaucoup intéressé au malathion, insecticide très courant. La potentialisation de la toxicité du malathion par la PTA (expérience réalisée avec des concentrations insecticide/PTA de 1/1 et de 1/20) a été très bien étudiée chez la mouche domestique (Musca domestica), le tribolium rouge de la farine (Tribolium castaneum), le moustique et la cicadelle[88-90,102,105]. Grâce à une induction spécifique de la carboxyestérase, enzyme qui détoxique le malathion, certaines souches sont devenues résistantes à cet insecticide; cependant, le PTP ainsi que d'autres produits organophosphorés potentialisent généralement l'insecticide. Les PTA/PAA ne sont habituellement pas toxiques pour les insectes lorsqu'on les administre seuls à la concentration où ils exercent leur effet synergique. Le PTT potentialise de la même

façon le carbaryl (rapport insecticide/PTP 1/5) chez le ver gris du tabac[102]. Eto et coll. ont montré que chez la mouche domestique, l'hydroxylation du PTP en PTP-OH est attribuable à une estérase[105]; c'est cette inhibition compétitive du substrat qu'exerce le PTP qui réduit la disponibilité de l'enzyme pour la détoxication du malathion, ce qui potentialise l'effet de ce dernier. Par contre, chez les insectes dont la résistance au malathion ne dépend pas de l'induction d'une carboxyestérase, le PTP et le TPOC ne potentialisent pas l'insecticide[91].

On a également observé une potentialisation du malathion chez d'autres organismes que les insectes. En effet, on a observé chez le crapet-soleil, Lepomis gibbosus, et la barbotte noire, Ictalurus melas, l'inhibition de l'action de la carboxyestérase du foie lorsqu'on leur injecte du PTOC à raison de 125 mg/kg de poids corporel, la cholinestérase du cerveau restant cependant active[106]. À la suite de l'administration de malathion, on a observé une augmentation notable de l'activité de l'anticholinestérase du cerveau, le PTOC ayant potentialisé la toxicité de l'insecticide par un facteur de 11 à 12. Ces chercheurs ont également constaté que le PTOC, administré à raison de 125 mg/kg de poids corporel potentialise le malathion par un facteur de 100 chez la grenouille léopard (Rana pipiens) et par un facteur de 17 chez la caille Coturnix sp. en agissant sur l'anticholinestérase du cerveau.

L'effet synergique qu'exercent les PTA/PAA sur les insecticides organophosphorés présente un intérêt pratique, car il permet de créer des insecticides plus efficaces. L'évaluation de la toxicité écologique des PTA/PAA doit tenir compte par ailleurs de la quantité de produits organophosphorés présents chez les espèces touchées, en particulier celles qui ne sont pas visées par l'insecticide.

5.3 Pharmacotoxicologie

5.3.1 Absorption et élimination

Bien que la voie d'absorption d'un polluant affecte généralement sa toxicité, cet aspect de la question n'a été que très peu étudié dans le cas des PTA/PAA. Il y a longtemps déjà, Gross et Grosse[107] ont réalisé une étude sur la toxicité relative des isomères du PTC en position ortho, para et méta; ils ont également étudié l'absorption de ces produits par les muqueuses, le péritoine et l'épiderme. Gross et Grosse ont constaté que les isomères para et méta du PTC sont peu ou pas absorbés par ces voies. Ce n'est pas la raison de leur innocuité dans cette étude, puisqu'ils étaient également sans effet lorsqu'ils étaient injectés. Le phosphate de tri-o-crésyle, par contre, était vite absorbé. Après une injection sous-cutanée, les formes para et méta sont lentement excrétées dans la bile pendant plusieurs semaines. Cependant, lorsque

le polluant est administré par intraveineuse, l'excrétion est rapide et importante. Au moyen d'un test chimique permettant de détecter le crésol et l'acide phosphorique, les chercheurs ont tenté de déceler la présence de crésol libre dans les produits d'excrétion et d'élimination, mais ils n'en ont trouvé aucune trace. Le test ne permettait cependant pas de déceler la présence de crésol combiné à d'autres composés, forme sous laquelle il peut avoir été éliminé dans l'urine et les défécations. On a trouvé des esters de crésyl dans l'urine du lapin et du chien.

Hodge et Sterner[108] ont réalisé l'une des rares expériences portant sur l'humain à notre connaissance: par voie cutanée, ils se sont administrés à eux-mêmes ainsi qu'à un chien du PTOC marqué au ^{32}P; ils ont ensuite mesuré la radioactivité du sang, de l'urine, ainsi que des tissus du chien. Ils ont constaté que chez l'être humain, l'absorption dans le plasma est très rapide, de même que l'excrétion par l'urine; l'absorption cutanée du PTOC y est de 100 fois supérieure à celle observée chez le chien. Dans les deux cas, le marqueur radioactif est disparu du plasma très rapidement, soit en moins de 24 heures. Dans une étude plus récente réalisée au moyen d'un marqueur radioactif, (PTOC-^{32}P) on a montré que chez le poulet l'absorption par le tube digestif est également rapide, de même que l'élimination du marqueur présent dans le plasma[109,110]. Dans les deux études, une partie du PTOC a été excrétée par l'urine; jusqu'à 26,5% de la dose administrée par voie orale au poulet a été éliminée en 72 heures, 99% de cette partie étant évacuée sous forme de PTOC non métabolisé. Quant à la portion restante, elle est en grande partie emmagasinée dans les tissus où elle est convertie en l'un des principaux métabolites de l'animal, soit la saligénine cyclique chez le poulet[109,110] et, plus spécifiquement, le 2-(o-crésyle)-4H-1:3:2-benzodioxaphosphoran-2-one chez le rat[111]. On a constaté que ces métabolites ont une action antiestérase et peuvent être encore plus toxiques que le PTOC[112].

Bien qu'une importante portion du PTOC administré soit éliminée du plasma sous sa forme originale ou métabolisée, il semble qu'il en reste une quantité encore plus grande dans les tissus. Selon Gross et Grosse, c'est dans le foie et la rate que les PTC sont retenus, même si la voie d'absorption varie[107]. Chez le chien, l'intoxication cutanée entraîne une accumulation, par ordre croissant de concentration, dans les viscères, les muscles, le cerveau et les os[108]. Chez le poulet, c'est surtout dans le foie que le PTOC est emmagasiné, de sorte que le plasma est rapidement débarrassé du PTA qu'il contient[109,110]. Le foie est considéré comme le lieu de métabolisation des PTA par excellence; il s'y forme un métabolite toxique capable de produire les mêmes effets que le PTOC[112].

Tableau 5-5 Résumé des résultats des études pharmacotoxicologiques des phosphates de triaryle/trialkylaryle

Composé	Espèce	Absorption	Dose totale, unique ou multiple (g/kg)				Références
			DL_{50}	DR_0	DR_{min}	DR_{50}	
PTP	chat	i.p.			0,1	0,4	94,107 113,114
				0,3	0,2		72
		s.c.	> 0,2	> 0,4 0,1	0,2		115 114
	poulet	orale	> 5	60 0,5-2,0 1,0 25 0,7			113 114 116 117 118,119
	cobaye	orale		> 4			72
		s.c.		> 3			72
	souris	orale		> 3			72
		s.c.		> 3			72
	singe	s.c.		0,5			120
	lapin	cutanée	10,8				113
		orale		> 1,0			121
	rat	orale	> 7,94				72,113
		s.c.	> 3,0				72
mélange de PTC	poulet	orale	> 10		> 60 0,05		113 116
	lapin	orale			5		94
		cutanée	> 7,94				113
	rat	orale	> 15,8				113

Tableau 5-5 (Suite)

Composé	Espèce	Absorption	Dose totale, unique ou multiple (g/kg)				Références
			DL_{50}	DR_0	DR_{min}	DR_{50}	
PTOC	chat		> 0,3-0,5				107
	poulet	orale				0,42	113
						0,05	116
						0,25	118,119
		cutanée			0,06		116
					> 0,05		122
	chien	s.c., SNC	> 0,1				107
					< 0,03		114
	chien	intraneurale		0,02			114
	cobaye		0,5-3,0				107
	souris		0,28				108
	lapin	cutanée	> 0,1				107
	lapin				3,7		113
	rat	orale			8,4		113
para-PTC	poulet	orale	5,0				116
			1,2				118,119
	rat	orale		270			123
méta-PTC	poulet	orale	5,0				116
			1,2				118,119
	rat	orale	> 270				123
PTX (2,4-xylényle)	poulet	orale	> 1	12,0			113
				2,5			116
	lapin	cutanée	> 7,94				113
	rat	orale	> 15,8				113

Tableau 5-5 (Suite)

Composé	Espèce	Absorption	Dose totale, unique ou multiple (g/kg)				Références
			DL_{50}	DR_0	DR_{min}	DR_{50}	
PTX (2,5-xylényle)	poulet	orale		2,5			116
PTX (2,6-xylényle)	poulet	orale	> 1	12,0 2,5			113 116
	lapin	cutanée	> 7,94				113
	rat	orale	> 15,8				113
PTX (3,5-xylényle)	poulet	orale		2,5			116
PCD	poulet	orale	> 10	120	0,5	1,23 < 1,0 0,12	113 113 116 124 118,119
	lapin	cutanée	> 5				113
	rat	orale	10,4				113
o-PIPD	poulet	orale			1,2	10,2	113 118,119
	lapin	cutanée	> 5				113
	rat	orale	10				113
p-PIPD	poulet	orale	> 10	120			113
mélange de PIPD	poulet	cutanée		> 4,25			122

Tableau 5-5 (Suite)

Composé	Espèce	Absorption	Dose totale, unique ou multiple (g/kg)				Références
			DL_{50}	DR_0	DR_{min}	DR_{50}	
Di-o-isopropyle et phényle	poulet	orale			1,2		118,119
Di-p-isopropyle et phényle	poulet	orale		1,0			118,119
PDBP	poulet	orale	< 2	2,68			113
	lapin	cutanée	< 5				113
	rat	orale	2,4				113
PEHD	poulet	orale	> 10	120			113
	lapin	cutanée	> 7,94				113
	rat	orale	> 15,8				113
PIDD	poulet	orale	> 10	120			113
	lapin	cutanée	> 7,94				113
	rat	orale	> 15,8				113

NOTE DL_{50}: dose létale médiane; DR_0: dose la plus élevée n'ayant aucun effet toxique retardé; DR_{min}: dose minimale ayant un effet toxique retardé; DR_{50}: dose médiane produisant un effet toxique retardé.

5.3.2 Effets de l'intoxication

5.3.2.1 Intoxication aiguë

Dans l'ensemble, les PTA/PAA n'ont un effet toxique aigu qu'atténué. En effet, comme l'indiquent les DL_{50} présentées au Tableau 5-5, des doses exceptionnellement élevées, de l'ordre de plusieurs g/kg, sont généralement nécessaires pour provoquer la mort. Parmi les produits, le PTOC est le plus toxique, suivi du PDBP. Dans les cas d'intoxication aiguë, il semble que la réaction soit due à un processus différent de celui qui caractérise l'intoxication chronique: il s'agit probablement de l'action directe d'une antiestérase entraînant une incoordination grave, la paralysie, la dyspnée et enfin la mort.

5.3.2.2 Neurotoxicité retardée

Le plus souvent, l'intoxication aux PTA/PAA produit une réaction de neurotoxicité retardée, sans symptômes préalables d'empoisonnement. En général, chez les mammifères étudiés, cette réaction se manifeste une ou deux semaines après l'administration du produit; elle débute par la paralysie flasque et l'ataxie des membres postérieurs, affections qui gagnent progressivement les membres antérieurs et, dans les cas graves, l'appareil neuro-musculaire du tronc. Lorsque le tronc est paralysé, la respiration peut être entravée, ce qui cause la dyspnée, puis la mort. Il semble toujours que les doses soient strictement cumulatives, de sorte qu'il est impossible d'évaluer séparément les intoxications chroniques.

En terme de toxicité à retardement, c'est encore le PTOC qui produit l'effet le plus puissant, comme on peut le voir au Tableau 5-5. La plupart des données comparatives dont nous disposons proviennent d'études sur le poulet dans lesquelles le calcul de la dose toxique médiane (dose à laquelle 50% de la population étudiée manifeste des symptômes neurotoxiques tardifs) correspond à la valeur de DR_{50} pour une quantité de PTOC allant de 0,05 à 0,42 g/kg. Le PCD suit, avec des concentrations de 0,12 à 1,23 g/kg, tandis que l'ortho-PIPD est administré à raison de 10,2 g/kg. La dose toxique minimale produisant une réaction chez la population étudiée (DR_{min}) présente une relation analogue, ce qui vient étayer l'hypothèse selon laquelle le PTOC est le plus toxique PTA/PAA du groupe étudié. Fait également intéressant devant la difficulté d'interpréter les résultats de ce genre d'expérience, la concentration maximale à laquelle on n'observe aucun effet chez au moins un sujet (DR_o) est parfois très élevée. Ce phénomène, fonction peut-être de la sensibilité du sujet, produit d'importantes variations dans l'expérience. La toxicité d'un produit reste néanmoins conditionnée par certaines de ces caractéristiques structurales. Ainsi, on s'accorde

généralement pour dire que la neurotoxicité tardive ne peut être produite qu'avec des PTA/PAA substitués en position ortho ou para porteurs, sur le carbone x d'un atome d'hydrogène, dans le premier cas, et de deux atomes d'hydrogène dans le second[113,119]. Les composés substitués en ortho sont les plus puissants[114], tandis que ceux substitués en méta semblent n'avoir aucun effet neurotoxique. On trouvera plus de détails sur les aspects structuraux de la toxicité en 5.3.3.1.

Il existe des données comparatives sur la toxicité des PTA/PAA chez les mammifères. En général, ces derniers sont moins sensibles que le poulet et leurs réactions ressemblent moins à celles des humains que celles des oiseaux. Le chat semble cependant assez sensible. En plus des études sur les doses dont les résultats figurent au Tableau 5-5, on a également étudié l'effet des PTA/PAA chez le lapin, le singe rhésus, le veau, le chat et le chien[114,125]. Bien que ces espèces soient généralement moins sensibles, on constate une fois de plus que le PTOC est le corps le plus puissant, malgré une apparente contradiction chez le chat, où la toxicité du PTP administré par injection intrapéritonéale est aussi forte que celle du PTOC[126]; on explique cette exception par la présence d'impuretés dans le composé[118] (d'après les résultats du Tableau 5-5, la résistance du poulet au PTP indique une incohérence analogue). Lorsqu'on a répété l'expérience sur le chat en utilisant du PTP synthétique pur, aucune des doses n'a produit d'effets neurotoxiques[115]. Quoi qu'il en soit, il est bon de se rappeler que la toxicité qu'on indique pour certains PTA/PAA peut être erronée, car il était parfois très difficile, voire impossible, de se procurer un produit extrêmement pur. Il se peut que ces réactions soient dues au PTOC, car ce corps est très répandu. Par surcroît, la question risque de se compliquer, car Johnson[118,119] a découvert que le PCD est très toxique chez le poulet et pense qu'il peut être encore plus puissant que le composé au tricrésyle.

Soulignons au passage l'effort de la Stauffer Chemical Company pour mesurer la toxicité de certains PTA chez quelques animaux de laboratoire. Un sommaire des résultats de cette étude[127] est présenté au Tableau 5-6. Les expériences portent généralement sur l'intoxication aiguë. Dans le cas des polluants administrés par voie orale, cutanée ou respiratoire, les concentrations ayant un effet létal aigu sont généralement du même ordre de grandeur pour tous les composés étudiés, mais le PIPD semble être le produit le plus puissant. On observe quelques différences mineures entre les résultats de certains tests sur l'irritation primaire de la peau et des yeux. Le Phosflex Z, qui irrite les yeux, est classé parmi les substances corrosives. Bien que le PIPD soit le polluant le plus toxique, c'est le PTC qui a l'effet neurotoxique le plus marqué chez le poulet. En outre, le PIPD, considéré comme un neurotoxique

léger en terme de pourcentage de PTOC équivalent, a donné un résultat positif dans l'essai de l'estérase neurotoxique. Par ailleurs, l'âge affecte peut-être la sensibilité aux polluants, car l'effet neurotoxique du PIPD est légèrement plus fort chez les jeunes poulets. Le PTC étudié était probablement un mélange d'isomères et contenait peut-être du PTOC. Ces études ont également mis en évidence la très grande toxicité spécifique du PTOC. La Stauffer Chemical Company a aussi étudié les propriétés carcinogènes et mutagènes de certains de ces composés (les résultats sont présentés dans la partie 5.3.4).

Dans un certain nombre d'études, on a observé des effets neurotoxiques résultant d'une intoxication à des fluides commerciaux contenant des PTA/PAA. Le produit Cellulube 220 (qui contient du PTP, du PTC, du PTX et du phosphate de trialkylphényle,) administré en aérosol et respiré s'est révélé plus puissant chez le poulet que chez le singe, le lapin ou le chien[128]. De même, étudiant l'inhalation prolongée d'aérosols de fluides hydrauliques contenant du PTA, Siegel et coll. ont observé des signes de neurotoxicité à des concentrations de 23 à 110 mg/m^3 chez le poulet et de 102 à 103 mg/m^3 chez le lapin, les traitements ayant duré 90 jours[129]. Le chien, le lapin et le rat n'ont pas été affectés, même à une concentration aussi élevée que 110 mg/m^3. L'administration de Cellulube 220 en doses variant de 2 à 60 g/kg a provoqué des réactions différentes selon l'espèce: ainsi, le rat et le poulet ont été peu affectés tandis que le lapin, la chèvre et le veau se montrent plus sensibles[94]. Il est tentant d'établir une relation entre la dose, la voie d'absorption et l'espèce étudiée d'après les trois études décrites ci-dessus, mais ces déductions pourraient être erronées; en effet, des échantillons de la même huile PTC-1, qualitativement et quantitativement semblables d'après l'analyse à l'infrarouge, présentaient des toxicités remarquablement différentes[130]. On a évalué la toxicité d'un fluide hydraulique contenant du PTC-1 administré par voie orale à des poulets: il a produit le même effet que s'il contenait 21% de PTOC, alors que la concentration indiquée pour le PTOC n'était que de 1,5%; l'effet observé est probablement attribuable à un autre composé très neurotoxique ou à un mélange de composés ayant un effet synergique sur l'action paralysante du PTOC[131]. Chez le lapin, la souris et le chien, des injections sous-cutanées de PTC-1 ont produit des résultats semblables. Les effets neurotoxiques du PTC-1 sont de nature similaire à ceux que produit le PTOC. Carpenter et coll. ont aussi comparé l'effet du PTC-1 chez le lapin selon différentes voies d'intoxication: cutanée, percutanée, orale et respiratoire (aérosols). L'intoxication par voie respiratoire est potentiellement la plus efficace, la dose létale s'élevant à 1 mg/kg. Néanmoins, chez les lapins auxquels on a administré une dose réduite de 2 mg/L pendant 1 à 2 heures par jour,

Tableau 5-6 Résumé des données sur la toxicologie des phosphates de triaryle d'après les études de la Stauffer Chemical Company[127]

Composé	Espèce	Test	Résultat
PTC	rat, mâle	DL_{50} aiguë, orale	> 4,64 g/kg
	lapin	DL_{50} aiguë, cutanée	> 4,64 g/kg
		irritation primaire de la peau (4 h d'exp.)	négatif
		irritation primaire des yeux (intox. aiguë)	négatif
	poulet, poule	intoxication par voie orale, neurotoxicité	équivalent:* 18,7 à 25,1 % de PTOC
PTX	rat, mâle et femelle	DL_{50} aiguë, orale	> 10,00 g/kg
	mâle		> 4,64 g/kg
	mâle et femelle	CL_{50} aiguë, respiratoire	> 8,6 mg/L/h < 66,6 mg/L/h (conc. nominale)
	lapin	DL_{50} aiguë, cutanée	> 2,00 g/kg > 4,64 g/kg
		irritation primaire de la peau - 4 h d'exp. - 24 h d'exp.	négatif irritation légère
		irritation primaire des yeux (intox. aiguë)	négatif
	poulet, poule	intoxication par voie orale, neurotoxicité	équivalent*: 9,4 et 18,7 % de PTOC
PIPD	rat, mâle	DL_{50} aiguë, orale	> 4,64 g/kg > 5,00 g/kg
	femelle		> 2,00 g/kg > 2,53 g/kg
		intoxication aiguë par voie respiratoire	> 5,20 mg/L/h
	lapin, mâle et femelle	DL_{50} aiguë, cutanée	> 4,64 g/kg
	mâle et femelle		> 2,00 g/kg
		irritation cutanée primaire - 4 h d'exp. - 24 h d'exp.	de négatif à irritation modérée irritation légère
		irritation primaire aiguë des yeux	négatif
	poulet, poule de 12 à 13,5 mois	intoxication par voie orale neurotoxicité	équivalent*: 0,0 % de PTOC
	poulet, poule de 3,5 à 5 mois		équivalent*: 0,4 % de PTOC
		essai de l'estérase neurotoxique	positif

Tableau 5-6 (Suite)

Composé	Espèce	Test	Résultat
PBPD	rat mâle et femelle	DL_{50} aiguë orale	> 4,64 g/kg > 5,00 g/kg
		CL_{50} aiguë, respiratoire	> 15,7 mg/L/h nominale > 18,9 mg/L/h nominale 3,1 mg/L/h
	lapin	irritation primaire de la peau - 4 h d'exp. - 24 h d'exp.	négatif irritation légère
		DL_{50} aiguë, cutanée	> 4,64 g/kg > 2,00 g/kg
		irritation primaire des yeux (intox. aiguë)	de négatif à irritant léger
	poulet, poule	intoxication par voie orale neurotoxicité	équivalent*: 0,0 à 0,4 % de PTOC
		essai de l'estérase neurotoxique	négatif
Mélange de PTA (Phosphlex Z)	rat, mâle	DL_{50} aiguë, orale	> 4,64 g/kg
	lapin	DL_{50} aiguë, cutanée	> 4,64 g/kg
		irritation primaire de la peau - 4 h d'exp.	négatif
		irritation primaire des yeux (intox. aiguë)	corrosif
	poulet, poule	neurtoxocité	équivalent*: 0,0 % de PTOC

*L'équivalent en pourcentage de PTOC est calculé comme suit:

$$\frac{\text{(dose de PTOC comme témoin positif)}}{\text{(dose de la substance étudiée)}} \times \frac{\text{(indice global de paralysie de la substance étudiée)}}{\text{(indice global de paralysie du témoin)}} \times 100$$

aucun signe physique notable ne s'est manifesté. Pour causer la mort par intoxication cutanée, il faut de 10 à 15 g/kg; l'application de PTC-1 sur 100 cm^2 de peau pendant 4 heures tous les jours équivaut à une dose sous-cutanée de 0,36 g/kg par jour. Si l'on en juge d'après ces expériences, la voie d'absorption conditionne indubitablement la toxicité du produit. On a trouvé quelques renseignements sur Reofos (un PTA "artificiel") ne contenant ni phosphates d'ortho-crésyle ni dérivés d'alkylphénols; ce produit n'a qu'un effet neurotoxique faible et aucun effet cutané chez le poulet et le rat, comparé au PTX. On a mesuré une DL_{50} d'une valeur $\geq$17 g/kg chez le rat[132].

À la lumière des études sur la neurotoxicité tardive des PTA/PAA de composition connue, nous avons compris qu'il est nécessaire d'effectuer des recherches systématiques sur des produits purs, considérant la complexité des produits, la diversité des modes d'intoxication et enfin la différence des réactions selon l'espèce. Une fois qu'on aura établi une base de connaissances acceptées par l'étude de composés simples présentant un intérêt du point de vue toxicologique, on pourra se pencher sur la synergie des effets neurotoxiques dans les mélanges.

5.3.2.3 Neuropathologie

L'effet neurotoxique tardif que provoquent les PTA/PAA se manifeste généralement par des lésions et une dégénérescence dans la portion distale des fibres nerveuses centrales et périphériques; on nomme ce syndrome "axonopathie distale centro-périphérique"[133]. Depuis longtemps déjà on l'avait observé chez l'homme dans le cas d'intoxication au PTOC[134]; on a d'ailleurs beaucoup étudié ces cas, qui permettent d'expliquer l'ataxie et la paralysie des membres postérieurs qui caractérisent les empoisonnements.

On a observé des lésions neurales primaires chez le chat intoxiqué au PTP et au PTOC[114,120] (toutefois le PTP utilisé dans ces expériences était probablement contaminé par du PTOC). Les symptômes neurologiques se sont manifestés plusieurs jours après l'intoxication; ils indiquaient une dégénérescence des neurones moteurs des régions lombaires et cervicales de la moelle épinière. On a avancé l'hypothèse que la dégénérescence des cellules nerveuses, considérée comme irréversible, est due à une intoxication aiguë, tandis que les intoxications moins fortes qui permettent le rétablissement, comme on l'a vu chez de nombreuses espèces, sont causées par une dégénérescence des nerfs périphériques seulement. Smith et Lillie furent les premiers chercheurs à réaliser des études sur le chien, le singe, le chat et le poulet,

mettant en évidence la dégénérescence de la gaine de myéline des nerfs périphériques et, dans certains cas, des neurones moteurs de la corne antérieure de la moelle épinière[120]. Par cette progression, on peut expliquer comment la paralysie, qui touche d'abord les membres postérieurs du sujet, gagne les membres antérieurs et la musculature du tronc dans les cas graves.

On a beaucoup étudié les mécanismes de la progression de la paralysie afin d'en décrire la pathologie fonctionnelle. Par la stimulation électrique des nerfs moteurs du poulet intoxiqué, on a montré que la fibre musculaire et la synapse neuromyonique ne sont pas affectées, mais que la vitesse de conduction du neurone moteur diminue, conséquence normale des dommages infligés à la gaine de myéline dans ce genre de cas[114]. De plus, la démyélinisation des neurones moteurs centraux et périphériques ne dépend aucunement de l'activité d'une anticholinestérase, comme c'est le cas pour le PTOC, ainsi que d'autres composés organophosphorés provoquant la démyélinisation[135,136]. Dans la partie suivante, on étudiera en détail l'activité antiestérase des PTA/PAA. Les lésions des nerfs moteurs sont semblables à celles qu'on observe dans les cas de déficience en vitamine B (thiamine)[135,136]. Cette atteinte neurale ne semble pas associée au métabolisme des phospholipides du système nerveux. En effet, on a constaté que le PTOC administré à des doses provoquant une démyélinisation paralysante ne modifie en rien l'incorporation de ^{32}P dans les phospholipides du système nerveux des poulets intoxiqués[137]. Par contre, chez le chat intoxiqué au PTOC, on a noté que la teneur en phosphore des lipides de la moelle épinière varie de façon significative[138]. Récemment, Taranova et coll. ont mis en évidence des changements de la composition des lipides et du métabolisme dans le système nerveux central du cobaye intoxiqué au PTOC[139-142]; les bêtes souffraient de neuroparalysie et on a noté une accumulation d'esters du cholestérol dans le tronc cérébral et la moelle épinière, probablement à cause de la dégradation de la myéline. On explique la variation de la teneur en galactolipide et en ganglioside de la moelle épinière et du tronc cérébral par des changements de la structure des neurones. Le métabolisme du cérébroside, du ganglioside, du phospholipide et du cholestérol a baissé, ce qui indique des changements du métabolisme des neurones et des oligodendrocytes par suite de l'intoxication au PTOC.

Les recherches de Cavanagh sur l'intoxication au PTOC chez le chat ont mis en évidence une relation directe entre, d'une part, les lésions des nerfs périphériques et d'autre part, la longueur et le diamètre de la fibre nerveuse, comme c'est le cas chez le poulet[143]. Krinke et coll. ont découvert que les fibres nerveuses de grand diamètre sont particulièrement sensibles chez le poulet[144].

Les axones affectés dégénèrent depuis leur extrémité jusqu'au corps cellulaire. On a observé une dégénérescence dans les projections de la plupart des longs faisceaux de fibres nerveuses afférentes et efférentes chez le chat intoxiqué au PTOC, mais dans le SNC, c'est la longueur de la fibre plutôt que son diamètre qui semble déterminer la gravité de la lésion[145]. Bien qu'on ait noté un certain nombre de différences entre la dégénérescence dans la moelle épinière du poulet et du chat intoxiqués au PTOC[146], il semble qu'il y ait un lien causal entre la dégénérescence des neurones et celle des faisceaux de fibres nerveuses, ce qui indique que l'effet neurotoxique du PTOC serait une dégénérescence de type wallérien[147].

Bien que la démyélinisation soit une affection neurale facile à déceler, elle ne constitue apparemment pas la lésion initiale, comme le prouve l'examen des ultrastructures chez les animaux intoxiqués au PTOC. Ainsi chez le chat une semaine ou plus avant l'apparition des symptômes, on constate que des vésicules et des tubules des membranes, deux structures anormales, se développent dans les petites fibres myélinisées de la moelle épinière et dans l'axoplasme des terminaisons myélinisées des nerfs moteurs des muscles du pied[148]. L'apparition des symptômes neuraux correspond à celle de corps lamellés anormaux dans les jonctions neuro-musculaires, les fibres musculaires et les boutons terminaux de la corne antérieure de la moelle épinière. Au début de l'intoxication, on peut déjà voir que le réticulum endoplasmique a changé. La destruction de la myéline survient plus tard et s'accompagne d'une dégénérescence poussée dans l'axoplasme. On a également observé des changements dans l'axoplasme chez les poulets intoxiqués au PTOC et ce, dès le début de l'expérience[149]. Les axones nus sont touchés au même titre que les axones myélinisés. L'examen de la membrane de la gaine de Schwann (manchon de myéline) montre que les espaces intercellulaires se referment à intervalles irréguliers, indiquant une altération structurale des membranes adjacentes. De plus, avant l'apparition des symptômes neuraux ou des changements des microstructures, on constate que les lipides de la myéline se modifient dès le début de l'empoisonnement[170].

Les lésions neurales observées chez les animaux de laboratoire ressemblent beaucoup à celles qu'on peut voir chez les êtres humains. L'apparition des symptômes neuraux s'accompagne toujours de lésions à l'axone et à la gaine de myéline. Cependant, des modifications ultrastructurales et pathologiques progressives surviennent avant la paralysie, ce qui donne à penser que les changements de l'axoplasme précèdent et peut-être même entraînent les changements de la myéline.

5.3.3. Mode d'action

5.3.3.1 Relation entre la structure et la toxicité

La diversité des PTA/PAA étudiés nous permet maintenant de les classer par ordre de toxicité de telle sorte qu'on puisse leur attribuer un degré de toxicité en fonction de leur configuration structurale. Dans une étude comparative réalisée sur des cobayes auxquels on administrait des PTA par injection sous-cutanée, on a dressé la liste suivante en commençant par le produit le plus toxique: le PTC (37% ortho), le PCD, le PTC (2% ortho) et les PTX, ces derniers n'étant pas toxiques[150]. On peut dresser une liste semblable avec les produits qui figurent au Tableau 5-5. Henschler et coll. ont réalisé une étude plus détaillée sur des composés naturels. Ainsi, les composés du PTC et de PTX peuvent être placés par ordre de neurotoxicité pour le poulet, car les esters comprenant un seul isomère en ortho sont plus puissants que ceux qui en comprennent deux, ces derniers étant eux-mêmes plus puissants que ceux qui en comprennent trois. On a constaté que le P(mono-ortho)CD est le plus toxique de tous les PTA[15,151]. Les produits substitués en ortho sont plus puissants que ceux substitués en méta ou en para.

Eto donne plus de détails sur la structure des pesticides organophosphorés dans un traité qu'il a publié en 1974[152]. Le Tableau 5-7 en est tiré: tous les PTA/PAA neurotoxiques contiennent au moins un groupement o-alkylphényle, à l'exception du phosphate de tri-p-éthylphényle et du phosphate de p-éthylphényle et de diphényle.

Johannsen et coll. ont déterminé la neurotoxicité d'une série de phosphates de triaryle, de trialkyle et de trialkylaryle chez le poulet[113]. D'après la relation entre la réaction et la dose, on a identifié trois composés à neurotoxicité différente, soit le PTC, le PCD et l'o-PIPD. Au contraire des travaux de Aldridge et coll.[154] où l'on conclut qu'il n'existe pas de relation apparente entre la structure d'un PTA et sa toxicité, les travaux de Johannsen et coll. ont mené aux conclusions suivantes[113]:

1. Les phosphates préparés à partir de phénols porteurs d'un alkyle en ortho sont souvent toxiques; néanmoins, pour être actif, le groupement o-alkyle doit comporter au moins un atome d'hydrogène sur le carbone α.
2. La neurotoxicité des phosphates portant un alkyle en ortho diminue inversement à la masse et au nombre de ramifications dans les substituants en ortho.

Tableau 5-7 Structure et neurotoxicité des phosphates de triaryle (tiré d'un résumé de Eto[152])

R	R'	R"	Dose mg/kg	Neurotoxicité
H	H	H	1 000	-
2-Mé	H	H	50	+
2-Mé	2-Mé	2-Mé	25 à 200	+
2-Mé	2-Mé	3-Mé	250	+
2-Mé	2-Mé	4-Mé	25	+
2-Mé	3-Mé	3-Mé	100	+
2-Mé	3-Mé	4-Mé	100	+
2-Mé	4-Mé	4-Mé	50	+
2-Mé	3,5-diMé	3,5-diMé	1 000	+
2-Ét	H	H	1 000	+
2-Ét	4-Mé	4-Mé	200	+
2-Ét	2-Ét	H	250	+
2-Ét	2-Ét	4-Mé	500	+
2-Ét	2-Ét	2-Ét	500 x 5	+
2-Ét	3,5-diMé	3,5-diMé	500	+
2-n-Pr	4-Ét	4-Ét	200	+
2-n-Pr	2-n-Pr	4-Mé	1 000	+
2-n-Pr	2-n-Pr	2-n-Pr	1 000	-
2-n-Pr	3,5-diMé	3,5-diMé	1 000	-
2,3-diMé	2,3-diMé	2,3-diMé	4 250	+
2,4-diMé	2,4-diMé	2,4-diMé	2 000	+
2,4-diMé	2,4-diMé	3,5-diMé	10 400	+
2,5-diMé	2,5-diMé	2,5-diMé	1 000	-
2,6-diMé	2,6-diMé	2,6-diMé	1 000	-
2,6-diMé	3,5-diMé	3,5-diMé	24 000	+
2-Mé-4-Ét	2-Mé-4-Ét	2-Mé-4-Ét	500	-
3-Mé	3-Mé	3-Mé	5 000	-
3-Ét	3-Ét	3-Ét	1 000	-
4-Mé	4-Mé	4-Mé	5 000	-
4-Ét	4-Ét	H	2 000	-
4-Ét	4-Ét	4-Ét	200 à 1 000	+
4-Ét	4-Ét	4-Mé	500	-
4-Ét	4-Mé	4-Mé	500 x 5	-
4-Ét	H	H	1 000	+

NOTE Les phosphates de triaryle correspondent à la formule générale suivante:

$[(R\text{-}, R'\text{-}, R''\text{-phényle})O]_3PO$

3. La neurotoxicité diminue s'il y a d'autres substitutions sur le cycle porteur d'une substitution en ortho.

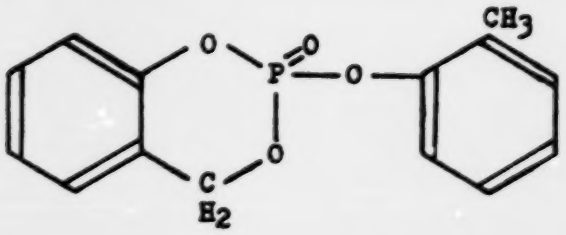
4. Un certain nombre de phosphates asymétriques porteurs d'un groupement alkyle en position p sur un cycle ne sont pas toxiques, même si leur carbone α est porteur d'atomes d'hydrogène.

5. Comme le phosphate de p-t-butylphényle et de diphényle ne porte pas d'atomes d'hydrogène sur le carbone α, il ne produit pas d'effet neurotoxique tardif.

Les conclusions de Johannsen et coll. concordent très bien avec les données de Klimmer et Schunk[16] sur la toxicité de la plupart des isomères du phosphate de tricrésyle (Tableau 5-9).

En général, la relation qui existe entre la structure et la neurotoxicité d'un produit suppose l'inhibition d'une estérase, première étape de l'effet à retardement qu'exercent les composés organophosphorés. Or, comme Aldridge le souligne, tous les composés organophosphorés qui produisent l'ataxie sont des esters capables d'inhiber l'action des estérases in vivo[155]. L'hypothèse d'une relation entre la structure et la toxicité est renforcée par la découverte de métabolites de PTA ayant sur les estérases un effet inhibiteur très fort. Enfin, Aldridge a constaté qu'un PTOC très pur n'inhibe pas l'action de la cholinestérase in vitro[155].

Dans leurs expériences in vitro et in vivo sur le rat, Casida et coll.[112] et Eto et coll.[111] ont montré que le PTOC est hydroxylé et cyclisé par les microsomes du foie pour former plusieurs produits, le 2-(o-crésyle) -4H-1:3:2-benzodioxaphosphoran-2-one étant le produit primaire:



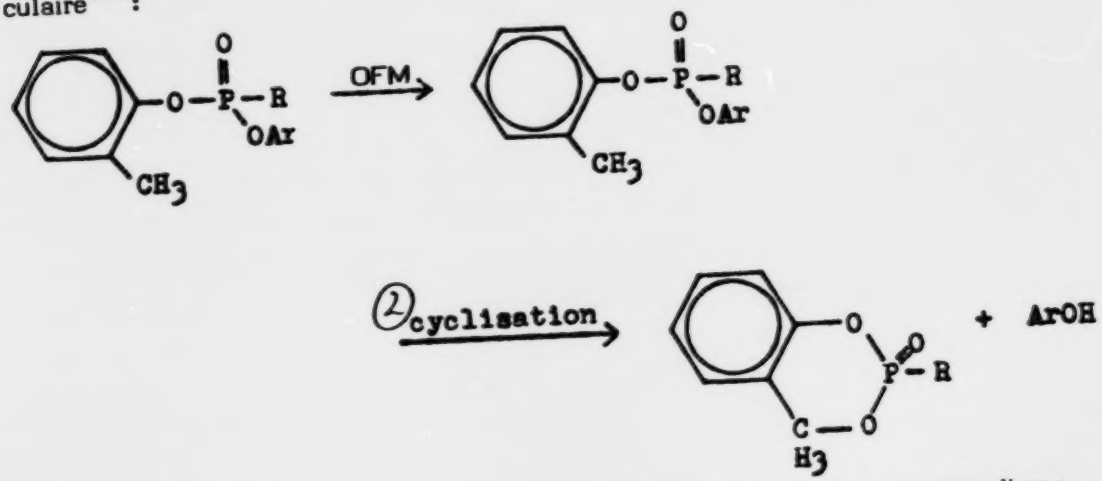
Chez le poulet, ce métabolite cyclique est plus neurotoxique et exerce une action anti-estérase plus puissante que le PTOC original[112]. Chez le poulet intoxiqué au PTOC le métabolite cyclique, appelé aussi phosphate cyclique de saligénine et d'o-crésyle, s'accumule dans le foie pendant plusieurs jours après l'absorption[109,110].

Tableau 5-8 Données comparatives sur la neurotoxicité des isomères du phosphate de tricrésyle chez le poulet[16]

Isomère	Dose paralysante minimale (mg/kg)
Mélange de PTC	10 à 12
T-o-,o,oCP	env. 240
T-o,o,mCP	30 à 60
T-o,o,pCP	30 à 60
T-o,m,mCP	15 à 30
T-o,p,pCP	15 à 30
T-o,m,pCP	15 à 30

Des expériences réalisées sur des cultures de cellules ganglionnaires provenant de la racine postérieure de l'embryon de poulet ont permis de constater que ce composé est lui aussi plus puissant que le PTOC, d'après la dégénérescence qu'il cause dans le système nerveux[110].

On a clairement établi que le phosphate cyclique de saligénine et d'o-crésyle est un métabolite du PTOC et l'on pense que les autres phosphates d'o-alkylphényle neurotoxiques forment aussi des métabolites neurotoxiques. Ces phosphates seraient métabolisés pour former le phosphate cyclique de saligénine correspondant par une hydroxylation du carbone α de la chaîne latérale suivie d'un réarrangement intramoléculaire[152]:

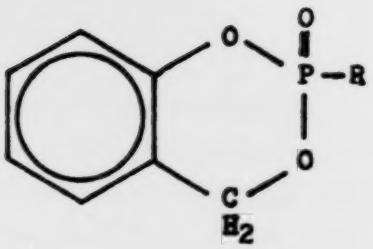


où OFM signifie oxydase à fonctions multiples (hépatique) et R, groupement alkoxy, aryloxy ou alkylamido. On donne au Tableau 5-9 la neurotoxicité de plusieurs phosphates de saligénine; rappelons à ce propos que seuls les phosphates substitués en position ortho sont capables de produire un phosphate cyclique de saligénine.

Un nombre réduit de composés comportant un groupement ortho-alkylphényle n'ont pas produit d'ataxie chez la poule (voir Tableau 5-7). Cette absence apparente de neurotoxicité, bien qu'elle ne soit pas absolue dans tous les cas, est peut-être due à la lenteur de la formation du métabolite toxique ou à une spécificité particulièrement élevée du site d'inhibition[152].

Le phosphate de méthyle et de di-o-crésyle et le phosphate de diméthyle et de o-crésyle ne sont pas neurotoxiques. Leur métabolisation produit un phosphate cyclique de saligénine et d'alkyle et non pas d'aryle. Selon Eto, seuls les phosphates cycliques de saligénine et d'aryle causent l'ataxie[152].

Tableau 5-9 Neurotoxicité de certains phosphates cycliques de saligénine et d'aryle/alkylaryle chez la poule[153]



R	Dose minimale* provoquant l'ataxie (mg/kg)
OPh	1,5 à 2
OPh-2-Mé (métabolite du PTOC)	2 à 5
OPh-3-Mé	1 à 3
OPh-4-Mé	0,25 à 0,5
OPh-3,5-diMé	4 à 8
OMé	a.s.
Ph	200
Ét	a.s.

*a.s. = aucun signe d'ataxie pour les doses sublétales.

Les constatations d'Eto signifient que seuls les phosphates de triaryle peuvent être neurotoxiques. Johnson et Johannsen ont tous deux montré que les composés porteurs d'une chaîne courte en or. ıo sont plus toxiques, comme c'est le cas des composés à substitution unique sur le benzène qui comportent moins de groupements aryle dans la molécule phosphatée[113,118]. Par conséquent, le phosphate d'o-crésyle et de diphényle est le plus toxique.

5.3.3.2 Effet anti-estérase

Johnson explique la neurotoxicité tardive par la notion "d'estérase neurotoxique"[119]; selon lui, la neurotoxicité est liée à une estérase carboxylique spécifique qui hydrolyse le phénylacétate de phényle. L'enzyme est phosphorylée par les composés organophosphorés neurotoxiques, et inactivée par l'hydrolyse lente d'un groupement phénolique. La dégénérescence des neurones et l'ataxie alors observées seraient dues à l'estérase neurotoxique. Cette hypothèse semble vraie et Aldridge[155] vient l'étayer en indiquant que tous les organophosphorés qui provoquent l'ataxie sont des esters capables d'inhiber l'action des estérases in vivo. Cette relation n'est cependant pas simple, car l'inhibition de la cholinestérase n'explique pas à elle seule la neurotoxicité qu'on observe, particulièrement la neurotoxicité tardive.

Bloch a découvert des réactions spécifiques aux isomères du PTC: il a en effet constaté que les isomères ortho et méta inhibent l'action de la pseudocholinestérase du sérum du cheval et que les isomères ortho et para inhibent l'action de la pseudocholinestérase du lapin[156,157]. On trouve la pseudocholinestérase dans le sérum, le foie et dans d'autres tissus, tandis que la cholinestérase véritable, ou acétylcholinestérase, ne se trouve que dans les synapses et dans les érythrocytes. Ces deux estérases ont une sensibilité différente au PTOC[158,159]. Chez l'homme, le lapin, le poulet et le rat, le PTOC exerce une action inhibitrice environ dix fois plus puissante sur la pseudocholinestérase que sur l'acétylcholinestérase. On a également montré que cette inhibition précède l'apparition de la neurotoxicité, de sorte qu'on a d'abord attribué l'effet neurotoxique du PTOC à l'inhibition spécifique de la pseudocholinestérase. Par la suite cependant, on a constaté que l'inhibition de la pseudocholinestérase n'influence pas, sinon très peu, la dégénérescence des neurones ou la paralysie observée. Davidson a montré que d'autres organophosphorés, notamment le fluorophosphate de diisopropyle (FPD), ont une action anti-pseudocholinestérase, sans pour autant entraîner la démyélinisation ou une neurotoxicité[160,161]. L'administration de PTP ne cause aucun symptôme d'intoxication chez la souris, mais on remarque une baisse notable de la cholinestérase sanguine[72].

Comme on l'a mentionné il semble que ce soit les métabolites des PTA/PAA qui exercent une action anti-estérase in vivo et qui se lient à la cholinestérase ainsi qu'à l'estérase éventuelle. L'hypothèse de la métabolisation se trouve renforcée du fait qu'on a pu démontrer qu'un certain nombre de PTA, notamment le PTOC, exercent une action anti-estérase in vivo mais non in vitro, condition dans laquelle ces produits ne peuvent être métabolisés[155,162].

Des expériences plus récentes ont donné des résultats convaincants, si bien qu'on est fortement porté à croire que l'action anti-cholinestérase, (notamment sur l'acétylcholinestérase) des PTA/PAA n'explique pas leur neurotoxicité tardive. Par exemple, deux estérases du SNC du poulet utilisant l'acétate de phényl-2-phényle et le proprionate de phényl-3-phényle comme substrat sont inhibées par des organophosphorés dont certains seulement causent l'ataxie chez le poulet[124]. Par conséquent, le fait qu'un composé exerce une action inhibitrice sur les estérases du système nerveux central ne signifie pas nécessairement que ce même produit provoque des lésions neurales. Bondy et coll. ont prouvé qu'il n'existe pas de relation entre l'effet neurotoxique d'un certain nombre de PTA et leur action inhibitrice sur la cholinestérase du plasma ou du cerveau[163]. De même, des doses de PTOC administrées à raison de 11,25 à 500 mg/kg par jour pendant 20 jours inhibent l'estérase neurotoxique du cerveau du poulet, mais les doses plus faibles ne provoquent aucun signe neurotoxique comme la faiblesse et la paralysie des pattes qu'on observe lorsque les doses sont plus élevées[164]. Récemment, Manno et coll. ont réalisé une étude détaillée dans laquelle ils étudient l'effet du PTC sur un certain nombre d'estérases (acétylcholinestérase, butyrylcholinestérase, arylestérase, aliestérase et $NADPH_2$-oxydase) dans le sérum, le foie et le cerveau du rat[165]. Ils ont constaté que la toxicité des différentes estérases augmente ou diminue selon le tissu, le sexe ou la présence d'hexane, agent potentialisateur, mais que l'action de l'acétylcholinestérase est toujours inhibée.

Les PTA/PAA ont des effets variés; ils exercent notamment une action fortement synergique sur les insecticides, particulièrement le malathion. Comme on l'a mentionné dans la partie 5.2.2.5, l'action anti-cholinestérase du malathion est potentialisée chez les insectes, les oiseaux et les poissons. Il appert que c'est cette action anti-estérase accrue des PTA/PAA qui constituerait le facteur de corrélation. En effet, on constate que lorsque l'aliestérase, enzyme capable d'inactiver le malathion, est inhibée par les organophosphorés, la toxicité du malathion en est accrue d'autant[153,165,167].

Tableau 5-10 Résumé des tests in vitro sur les effets mutagène et carcinogène des phosphates de triaryle (Stauffer Chemical Company)[127]

Composé	Test	Résultat
PIPD	Plaque d'essai de microsomes de Salmonella Ames	Négatif avec des préparations activées ou non
	Transformation de cellules de souris BALB/3T3	Positif
	Mutation chez les cellules de lymphome de souris L5178YTK+/-	Négatif sans activation; légèrement positif avec activation
	Échange des chromatides soeurs dans les cellules de lymphome de la souris L5178Y	Négatif avec des préparations activées ou non
	Aberration chromosomique dans les cellules de lymphome de la souris L5178Y	Négatif avec des préparations activées ou non
PBPD	Plaque d'essai de microsomes de Salmonella Ames	Négatif
	Transformation de cellules de souris BALB/3T3	Négatif
	Mutation chez les cellules de lymphome de souris L5178YTK+/-	Négatif
	Échange des chromatides soeurs dans les cellules de lymphome de la souris L5178Y	Négatif
	Aberration chromosomique dans les cellules de lymphome de la souris L5178Y	Négatif

En général, on explique l'effet toxique des PTA/PAA par leur action inhibitrice sur l'acétylcholinestérase et l'effet cholinergique qui en résulte. La neurotoxicité tardive peut être due à l'action anti-estérase d'un métabolite neurotoxique plus puissant comme le 2-(o-crésyle) 4H-1, 3,2-benzodioxaphosphoran-2^+-one, qui se lierait aux estérases. Cependant, on a récemment avancé de nouvelles hypothèses selon lesquelles cet effet tardif ne serait pas dû à un métabolite actif. Ainsi, on a montré que le PTOC exerce comme composé initial une action inhibitrice très prononcée sur les ATPases stimulées par le NA^+, K^+ et dépendantes du Mg^{2+} dans les membranes des neurones. L'inhibition de l'APTase produit un effet notable sur le métabolisme de la membrane neuronale, ce qui peut expliquer le neurotoxicité tardive in vivo[168]. Par ailleurs Bischoff[169] postule une nouvelle hypothèse expliquant, par exemple, pourquoi Morazain et Rosenberg[170] n'ont pu déceler de métabolites anticholinestérases dans la moelle épinière et dans le nerf sciatique du poulet intoxiqué au PTOC. Selon cette hypothèse, les phosphates normalement intégrés à la membrane de l'axone seraient remplacés par des molécules de PTOC, ce qui produirait une réorientation stérique des phospholipides de la membrane. Cette modification aurait un effet direct sur la fonction de l'axone. Cette explication est renforcée par des résultats autoradiographiques qui mettent en évidence l'incorporation de PTA dans les lipides structuraux du système nerveux[169].

Le mécanisme de la neurotoxicité tardive reste à définir. Il se peut même que l'effet neurotoxique ait plusieurs causes.

5.3.4 Toxicité additionnelle

Outre les estérases strictes, un certain nombre d'enzymes sont sensibles aux PTA. En effet, on a constaté que l'activité de la tributyrinase de la moelle épinière du poulet était modérément réduite parallèlement, d'autres enzymes comme la glucose-oxydase, la pyruvate-oxydase, la trypsine, l'amine-oxydase du cerveau, la lécithinase pancréatique et la céphalinase du cerveau, ne sont pas touchées par ce corps[171], tandis que les ATPases de la membrane neurale sont inhibées[168]. De plus, le PTOC a un effet inhibiteur sur l'activité de l'hydrolase triacétine[172]. On a observé l'induction d'enzymes hépatiques associées au métabolisme du PTC, et plus particulièrement, l'augmentation de l'activité de la NADPH-oxydase des microsomes ainsi que de l'aryl-estérase des microsomes hépatiques[165]. Cependant, aucune de ces modifications n'a pu être associée à une réaction clinique, de sorte qu'elles sont probablement secondaires par rapport aux effets toxiques évidents.

On a constaté qu'un certain nombre de tissus et d'organes autres que nerveux sont sensibles aux PTOC ainsi qu'à d'autres PTA. Zil'ber et coll. ont observé une myopathie chez le cobaye intoxiqué au PTC et au PTX[173]. L'examen au microscope électronique des muscles de la patte du chat intoxiqué au PTOC (0,75 à 1,0 mL/kg) a révélé des inclusions pathologiques ainsi que des altérations de l'ultra-structure contractile ressemblant à une "dégénérescence sphéromembraneuse"[174].

Chez le lapin, le chien, le chat et le cobaye soumis à des doses élevées de PTOC, les capillaires sont touchés, les changements se manifestant par une hyperémie et des hémorragies dans le tube digestif, le foie, la rate, le pancréas ainsi que dans d'autres organes; ces symptômes s'accompagnent dans le tube digestif d'une desquamation avancée de l'épithélium ainsi que d'une infiltration de leucocytes. Chez le chien intoxiqué, on a en outre observé une pancréatite interstitielle et une nécrose des tissus adipeux[107].

Les gonades peuvent connaître des lésions et des troubles dus peut-être à un déséquilibre des stéroïdes. On a observé une dégénérescence des testicules de chiens soumis à des doses de 100 à 500 mg/kg de PTC pendant 20 jours[131]. Les cobayes exposés à des doses de PTC et PTX allant jusqu'à 2,1 g/kg/jour ont souffert des mêmes symptômes[173]. Par ailleurs, les rates intoxiquées au PTC ont un oestrus prolongé, la période de repos étant raccourcie. Les ovaires sont touchés à des doses de PTC qui ne causent aucun symptôme évident d'intoxication[175].

On a observé des cas d'irritation cutanée. La présence de PTC ou de PTP dans la pellicule d'acétate de cellulose qui couvre le papier carbone servant aux tests épicutanés ou dans d'autres objets de plastique a causé des dermatites de contact chez un petit nombre d'humains sensibilisés aux PTA[176,177]. Par contre, le test épicutané réalisé avec du Santicizer 141 (phosphate de 2-éthylhexyle et de diphényle) n'a provoqué aucune réaction[178].

On a réalisé des études sur le rôle que joue l'auto-immunisation dans la pathogénèse du poulet intoxiqué au PTOC[179,180]. Chez le poulet exposé à des doses neurotoxiques de PTOC, on a noté une augmentation des lymphocytes et de la gamma-globuline du plasma, signe possible d'une réaction immunologique. Cependant, le traitement immunosuppresseur ne contre en rien l'effet neurotoxique. Les tests d'auto-immunisation pratiqués sur les tissus nerveux ou le foie de poulets intoxiqués au PTOC ont donné un résultat négatif.

Actuellement, nos connaissances sur l'effet carcinogène ou mutagène des PTA/PAA sont assez limitées. Selon des tests de la Stauffer Chemical Company mis à notre disposition[127], le PIPD semble le seul mutagène des deux composés mentionnés au Tableau 5-10. En effet, les cellules de la souris BALB/3T3 se sont transformées en présence de PIPD et on a observé certains signes indiquant une tendance à la mutation dans les cultures de lymphome de la souris L5178Y TK+/-; c'est jusqu'ici la seule mention de mutagénécité d'un PTA. Quant à l'effet carcinogène, on ne l'a décelé nulle part.

Les tests sur l'effet tératogène du PTOC, entre autres composés, ont donné des résultats négatifs. En effet, chez les embryons de poulet, des doses élevées de PTOC n'ont diminué en rien le taux de nicotinamide-adénine-dinucléotide (NAD) (certains autres polluants provoquent une baisse et ont un effet tératogène). Les embryons traités au PTOC ont formé des poulets normaux.

5.3.5 Rapports avec la nutrition

On a maintes fois répété que la dégénérescence du système nerveux moteur qui caractérise l'effet neurotoxique à retardement des PTA/PAA ressemble beaucoup à celle que cause une carence en thiamine (vitamine B), et en acide nicotinique[134,135]. On suppose qu'il s'agit d'une lésion de nature biochimique associée au blocage permanent d'une synthèse essentielle ou du moins que le mécanisme par lequel les neurones sont endommagés est le même dans les deux cas. L'administration de thiamine ou d'acide nicotinique n'atténue en rien l'effet de neurotoxicité à retardement des PTA/PAA.

Il semble qu'il y ait une interférence entre les vitamines liposolubles et le PTOC chez le rat[182]. En effet, un supplément alimentaire de vitamine E (tocophérol) neutralise partiellement l'inhibition de la croissance chez le rat ingérant du PTOC et normalise la teneur lipidique des tissus, particulièrement celle de l'acide arachidonique. Chez l'animal intoxiqué au PTOC, on observe une baisse de la vitamine E ainsi qu'une réduction du dépôt de vitamine A dans le foie. Il se peut que la relation soit simple, car le PTOC est un agent pro-oxydant et les vitamines E et A s'oxydent facilement. Fait intéressant, l'addition de caséine dans l'alimentation a pour effet de normaliser la croissance, la teneur en vitamine E de même que les lipides et ce, même lorsque l'animal est intoxiqué au PTOC. La baisse de la teneur en acide arachidonique s'accentue considérablement lorsque l'animal est soumis à une diète sans acide gras[183]. En général chez le rat, l'intoxication au PTOC augmente la gravité des conséquences que peut avoir une diète dépourvue d'acide gras.

La relation entre la toxicité des PTA/PAA et la valeur nutritive des vitamines liposolubles et des acides gras essentiels mérite un examen approfondi; il en va de même de celle qui existe entre la thiamine et l'acide nicotinique, d'une part, et la neurotoxicité d'un produit d'autre part.

5.4 Résumé

La plupart des études toxicologiques sur des espèces écologiquement importantes portent sur des poissons. L'absorption des PTA/PAA se fait avant tout à la surface des branchies, bien que l'intoxication par voie orale soit également toxique. On a montré que les PTA/PAA peuvent se concentrer par un facteur de plusieurs centaines et même plus, selon le corps étudié. Par ailleurs, on a déterminé expérimentalement que chez les bovidés, le polluant peut être absorbé dans le tube digestif.

Chez les organismes aquatiques, particulièrement les poissons, on a déterminé la CL_{50} d'un grand nombre de PTA/PAA et les résultats obtenus varient considérablement, tant selon l'espèce que selon le corps étudié. On a établi que les PTA/PAA ont un effet neurotoxique chez les mammifères en soumettant à l'intoxication aiguë des bovidés ainsi que d'autres espèces d'importance économique. L'histopathologie correspond aux symptômes neurotoxiques qui sont principalement la paralysie progressive. La dégénérescence de l'axone précède la dégénérescence de la myéline et commence habituellement dans les faisceaux périphériques pour gagner progressivement le centre dans les cas graves. Les symptômes neurotoxiques peuvent être retardés ou décroître pour ensuite évoluer progressivement. Le rétablissement est long. L'intoxication à dose élevée provoque parfois la mort. Il est impossible de généraliser sur la toxicologie des PTA/PAA; l'effet de ces produits dépend de la nature du composé ou du mélange commercial, de l'espèce étudiée et, probablement, du sexe de l'animal.

L'étude de l'intoxication chronique a révélé qu'il existe une neurotoxicité progressive chez les poissons et chez d'autres organismes, illustrée surtout par un comportement anormal. Chez les poissons, l'intoxication aux PTA/PAA s'accompagne du changement limité des caractéristiques hématologiques et de la composition chimique du plasma. La truite arc-en-ciel semble la plus sensible de toutes les espèces étudiées.

De nombreuses études expérimentales ont permis d'établir que les PTA/PAA peuvent exercer une action synergique sur les insecticides organophosphorés (par exemple le malathion) et ce, aussi bien chez les espèces cibles que chez les autres. Ce synergisme est lié au mécanisme d'intoxication des PTA/PAA car ces derniers inhibent

les estérases (comme l'acétylcholinestérase). Par exemple, les phosphates de triaryle/trialkylaryle peuvent inhiber les aliestérases sensibles au malathion, ce qui potentialiserait l'action inhibitrice de ce dernier sur la cholinestérase neurale.

La description et l'explication de la toxicité des PTA/PAA reposent sur un ensemble d'expériences réalisées sur des animaux de laboratoire. Chez les mammifères, l'absorption par la peau ou par le tube digestif est rapide, de même que l'élimination par excrétion (urine, selles, bile); les PTA/PAA s'accumulent dans divers tissus, mais surtout dans le foie, siège important de leur métabolisation.

Les effets de l'intoxication aiguë observés chez les animaux de laboratoire sont surtout dus à l'activité anti-estérase des doses élevées de PTA/PAA et se traduisent par la paralysie, la dyspnée et enfin la mort. La neurotoxicité à retardement se manifeste une ou deux semaines après l'administration du produit, sans symptôme avant-coureur; les premiers signes sont la paralysie flasque et l'ataxie des membres postérieurs qui se propagent progressivement jusqu'aux membres antérieurs et, dans les cas graves, atteignent la musculature du tronc. L'intensité de l'affection dépend de la nature du composé et de la dose administrée. Parmi les nombreuses espèces de laboratoire étudiées, le poulet et le chat semblent les plus sensibles. L'étude neuropathologique révèle que la lésion primaire touche l'axone et est suivie d'une démyélinisation, ce qui ralentit la propagation des impulsions nerveuses. Ce genre d'effet neurotoxique, surtout dans le cas du PTOC, est généralement considéré comme une dégénérescence wallérienne.

On a pu établir des relations entre la structure et l'activité des PTA/PAA; on a constaté que seuls les phosphates de triaryle risquent d'être neurotoxiques et ce, seulement s'ils comportent un groupement aryle substitué en ortho comprenant lui-même un groupement alkyle porteur d'au moins un atome d'hydrogène sur le carbone α. On a découvert qu'un phosphate cyclique de saligénine et d'aryle est le métabolite neurotoxique. C'est avec réserve qu'on relie la neurotoxicité à retardement à une activité anti-estérase exercée par les PTA/PAA et l'on n'invoque cette explication que dans le cas des effets neuraux aigus. L'action anti-estérase exercée par le métabolite cyclique de saligénine est peut-être reliée à la neurotoxicité tardive.

On a établi que les PTA/PAA ont d'autres effets toxiques, notamment l'inhibition des ATPases conditionnée par les ions dans les membranes neurales, ce qui pourrait se rattacher à la neurotoxicité. On a montré qu'un certain nombre d'enzymes cliniques et métaboliques sont affectées dans divers tissus, mais les résultats ne sont pas concluants. On a également prouvé que les PTA/PAA affectent la reproduction.

Cependant, on n'a pu prouver l'existence d'effet carcinogène ou mutagène et on n'a décelé aucune tératogénèse. On pense qu'il pourrait y avoir une corrélation entre l'apport alimentaire en thiamine, en acide nicotique et en tocophérol, d'une part, et la gravité de l'intoxication, d'autre part.

6. EFFETS SUR LA SANTÉ DE L'HOMME

6.1 Introduction

Même s'il existe une assez vaste documentation sur les effets des PTA/PAA sur la santé de l'homme, elle se fonde essentiellement sur un nombre restreint de cas critiques d'intoxication par les PTA. Il s'agit dans la plupart des cas d'événements fortuits ou accidentels et, de par leur nature, liés à l'environnement. Évidemment, comme on s'en sera douté, il y a eu peu d'expériences faites sur ce sujet. Nous en avons d'ailleurs déjà traité au chapitre précédent (section 5.3.1).

Comme dans le cas des études expérimentales, les effets toxiques les plus graves ont surtout été attribués au PTOC. En outre, d'autres PTA/PAA ont présenté des effets similaires à des teneurs beaucoup plus fortes, à tout le moins dans la mesure où ils ont été étudiés.

6.2 Cas d'exposition de l'homme

6.2.1 Expositions fortuites ou accidentelles

La majorité des cas d'exposition sont de nature fortuite et épisodique, marqués par l'apparition soudaine d'un nombre de cas petits ou grands dans une région déterminée. Ces intoxications au PTA se caractérisent aussi par l'aspect spectaculaire que revêtent leurs effets et les circonstances qui les entourent. Elles ont été reliées à l'ingestion de substances contenant des PTOC, très souvent des aliments. Le caractère insipide et inodore des PTA vient augmenter le risque d'empoisonnement.

Le cas d'empoisonnement le plus ancien a été mentionné par Loret[184]. Six malades avaient été empoisonnés par un antitussif à base de phosphocréosote contenant du PTOC.

La majorité des rapports parlent du syndrome appelé "ginger jake". En 1930, aux États-Unis, la prohibition avait incité un grand nombre de personnes à utiliser, comme substitut de l'alcool, un "extrait de gingembre liquide (USP)" contenant environ 75% d'éthanol[185]. Ce produit contenait aussi 2% de PTOC, dont on n'a jamais pu identifier la source. Dans l'ensemble des États-Unis, cette intoxication aurait touché de 10 000 à 15 000 personnes, en général de gros buveurs. Cette intoxication a fait l'objet d'une très vaste documentation[114,134,186-193,219].

En 1931, plusieurs centaines de femmes ont été empoisonnées, en Europe, par une pilule d'apiol, un extrait de persil, utilisé en guise d'abortif[194]. On avait apparemment ajouté du phosphate de tricrésyle à la préparation pour en augmenter le pouvoir.

À Durban, en Afrique du Sud, 68 personnes ont été empoisonnées au PTOC[195,-196]. Elles avaient utilisé de l'huile de cuisson qui avait été entreposée dans des barils qui avaient contenu du pétrole enrichi de PTOC.

Un accident du même genre est survenu dans l'armée suisse en 1940. Des repas avaient été préparés, par erreur, avec de l'huile de refroidissement pour mitrailleuses qu'on avait entreposée dans des boîtes d'huile d'olive. Quatre-vingts hommes furent légèrement à gravement intoxiqués[197,198].

En Allemagne, pendant la Deuxième Guerre mondiale, plusieurs ouvriers d'usine ont été empoisonnés par du PTC qu'ils avaient ramené chez eux et utilisé en guise de graisse pour la cuisson[199]. Un autre accident du genre allait survenir en 1945, cette fois à Liverpool, où dix personnes utilisèrent pour la cuisson de l'huile de coton contaminée au PTOC[200].

En 1955, encore à Durban, 11 personnes devaient souffrir d'une intoxication attribuée à la contamination d'une eau potable qui était entreposée dans des barils ayant contenu de la peinture contenant du PTOC[201].

Un empoisonnement massif eut lieu au Maroc, en 1959. De l'huile usée pour turboréacteurs contenant des PTC avait été utilisée pour diluer de l'huile d'olive, donnant un produit contenant environ 3% de PTC. Plus de 10 000 cas ont été signalés; cette contamination a fait l'objet de descriptions détaillées[202-205].

Il existe aussi des cas de contamination fortuite ou accidentelle de personnes par du PTOC contenu dans des aliments solides en Inde, en 1962[206] et à Fiji, en 1967 (56 personnes)[207]. Ces deux cas d'empoisonnement ont été attribués à de la farine contaminée au PTOC.

6.2.2 Exposition au travail

Un accident survenu en Angleterre, en 1942, peut être qualifié d'intoxication directe et probablement grave[117]. Des hommes travaillaient en conditions de couvre-feu, dans une usine mal aérée où l'on produisait du PTC et du PTP. Ils ont présumément été empoisonnés et paralysés par des vapeurs de PTC produites par le lavage à chaud de ce produit. Hunter et coll. ont identifié l'agent actif comme étant le PTOC[117]. Dans ce cas, la voie d'absorption a probablement été les poumons et peut-être la peau.

D'autres études de l'exposition en milieu de travail font l'évaluation des effets d'une exposition chronique.

Tabershaw et Kleinfeld ont déterminé les signes avant-coureurs et les symptômes présentés par les ouvriers d'une fabrique de PTP et de PTC[71]. Un des signes les plus fréquents était la diminution de la teneur en pseudocholinestérase. Les effets liés à la présence de PTA étaient dans l'ensemble minimes pour la santé des ouvriers. On n'a décelé aucun effet significatif qui soit attribuable au PTA chez les membres d'équipage d'un porte-avion qui étaient chargés du nettoyage des fuites de fluide de commandes hydrauliques d'un élévateur pour aéronefs[208]. Ce fluide contenait des huiles à base de PTA. Malgré certains cas occasionnels d'inhalation de vapeurs ou de contact avec la peau, des mesures de décontamination généralement efficaces ont permis d'éviter toute intoxication au PTA.

Plusieurs autres études portent sur l'évaluation des risques de l'exposition des travailleurs dans les usines de PTA. Sutton et coll. font état d'une absence d'effets cliniques néfastes chez des travailleurs d'une usine de fabrication de PTP[72], dont certains avaient été exposés au produit pendant dix ans. De nombreux chercheurs soviétiques ont récemment procédé à l'évaluation des risques encourus par les ouvriers des usines de PTA. Nekhamkina et coll.[217] décrivent les changements dans la chimie du sang occasionnés par une intoxication chronique au PTA et qui précèdent les premiers signes de paralysie. Pashkova mentionne que le tiers des travailleuses des usines de PTC présentent des irrégularités de leur cycle menstruel liées à des troubles endocriniens[175]. Kalinina[209] a aussi parlé d'effets sur les gonades chez des ouvriers d'usine. Plus récemment, Aizenshtadt a expliqué la progression des effets toxiques dans une étude portant sur 253 ouvriers fabricant des PTA[210]. Il a indiqué un effet au niveau du système nerveux, notamment du système nerveux autonome. Mentionnons que les travailleurs en question n'étaient pas seulement exposés à des PTA (PTC, PTP et PTX) mais aussi à des crésols, des phénols et à de l'oxychlorure de phosphore. Ceci explique, du moins en partie, les symptômes inhabituels (pour autant qu'il s'agisse d'une intoxication au PTA) mentionnés par Aizenshtadt.

Il peut être intéressant de mentionner les résultats de l'étude de Cosi et coll. portant sur des travailleuses de la chaussure souffrant de polynévrite et de parésie des extrémités inférieures[211]. L'examen détaillé des symptômes donne à penser qu'il s'agit d'une intoxication au PTC. Pourtant, ni cette substance ni aucune autre substance suspecte n'a été découverte dans les colles et autres substances adhésives entrant dans la fabrication des chaussures. Si on suppose qu'aucune autre intoxication accidentelle au PTA n'était survenue, cette étude montre bien que les signes manifestes et cliniques d'une intoxication aux PTA ne sont pas caractéristiques de ces seuls produits mais qu'ils peuvent aussi être reliés à une large gamme de maladies neurologiques, y compris celles qui sont provoquées par d'autres composés chimiques.

6.3 Toxicité

6.3.1 Symptômes

La majorité des informations portant sur les effets manifestes des intoxications chez l'homme proviennent de cas de contaminations graves épisodiques non liées au travail. Le PTOC y joue notamment le rôle d'agent actif.

Conformément aux cas cités en 6.2.1, les symptômes se manifestent peu après l'ingestion du produit et persistent habituellement pendant plusieurs jours. Les premiers symptômes sont des troubles gastro-intestinaux plus ou moins graves, notamment des nausées et des vomissements, de légers à graves, pouvant s'accompagner de douleurs épigastriques et de crampes abdominales et, parfois, de diarrhée. Dans certains cas, la diarrhée a duré pendant plusieurs semaines. Ces premiers symptômes ne se manifestent pas nécessairement; tout dépend de la sensibilité de l'individu, de la dose de PTA absorbée et du mode d'absorption du toxique. Ces manifestations cliniques précoces disparaissent après une période variant d'une semaine à un mois et peuvent même ne jamais apparaître. Dans les cas d'exposition chronique à de faibles doses de toxiques, il est possible que ces symptômes ne se manifestent pas et que les seuls signes visibles soient ceux d'une neurotoxicité tardive, après une période d'intoxication chronique pouvant durer plusieurs mois.

Les symptômes tardifs sont de nature neurologique. Au début, il peut s'agir de sensations de picotement et d'engourdissement des pieds s'accompagnant parfois de douleurs et de crampes. Cette parésie peut se manifester très tôt, une semaine après l'intoxication. Ces troubles du système nerveux périphérique inférieur continuent de s'aggraver pour aboutir, peut-être 48 heures après l'intoxication et de façon parfois soudaine, à une paralysie des orteils. Il s'agit d'une paralysie flasque qui gagne peu à peu les muscles des cuisses et des hanches. Dans les cas d'intoxication grave, cette paralysie peut même atteindre les mains et les bras. La progression de la paralysie est symétrique. La paralysie est de nature presque entièrement motrice. Les troubles sensoriels ne constituent pas une caractéristique diagnostique de ce genre d'intoxication même s'il y a risque de trouble au niveau de la stéréognosie, des cinq sens et des réflexes moteurs. Les troubles des sphincters et du système nerveux autonome ne sont habituellement pas attribuables à un empoisonnement au PTA (PTOC). Chez certains sujets gravement touchés, la faiblesse musculaire s'est propagée aux muscles abdominaux et lombaires et s'est accompagnée d'une certaine diminution des sensations périphériques et du contrôle des sphincters[193]. On a aussi mentionné certains cas d'atrophie musculaire des extrémités, notamment des extrémités distales.

Subjectivement, les sujets se plaignent de douleurs, particulièrement dans les pieds et les jambes, d'une froideur des mains et des pieds et d'une perte de forces qui peut finir par les empêcher de marcher et même de se nourrir.

L'apparition d'une dermatite de contact est un autre symptôme de l'empoisonnement aux PTA/PAA. Un certain nombre de produits de consommation, en particulier les PTA qu'ils contiennent, ont été liés à l'apparition de dermatites de nature allergique. Ces produits comprennent les montures de verres[212], le papier carbone, la laque de cellulose, les plastiques[176], et de nombreux produits courants faits de polychlorure de vinyle[177]. L'incidence d'une sensibilité allergique aux PTA/PAA est très faible (0,02% seulement dans un échantillon de 23 000 cas allergiques) et doit par conséquent être considérée comme rare et, de ce fait, sans danger pour la population en général[176]. On a fait état de certains cas de dermatites liées au milieu de travail. Des travailleurs d'usines de PTC et de PTP ont montré une grande incidence d'affections de la peau[213].

6.3.2 Pronostic

À partir des premiers signes d'une faiblesse musculaire, la maladie continue de progresser pendant encore un mois ou deux. Le degré de progression semble dépendre de la dose du toxique. Les cas de mortalité attribuables à l'empoisonnement aux PTA/PAA sont très rares. Certains ont été causés par une paralysie du système respiratoire.

La guérison est très lente; elle peut prendre des mois et même des années, sa durée dépendant directement de la dose totale absorbée et de la gravité des symptômes neurologiques qui en découlent. Elle procède par étape, dans l'ordre inverse de celui de la progression de la maladie. Ainsi, l'usage normal des bras et des mains revient plus rapidement que celui des extrémités inférieures[214]. Au début, la personne atteinte reprend très lentement des forces et cesse d'éprouver des douleurs. Dans les cas graves, il est possible que la guérison ne soit jamais complète à cause de dommages causés aux faisceaux de la moelle épinière[202]. Par exemple, dans le cas de l'intoxication de l'armée suisse, où l'empoisonnement au PTOC était grave, 25% des personnes atteintes ont été frappées d'incapacité permanente[198]. Dans les cas de guérison retardée ou impossible, la paralysie flasque fera place à une paralysie spasmodique après un an environ[192,198,214,215].

6.3.3 Pathologie

L'examen pathologique des tissus nerveux de patients atteints de "ginger jake" a montré une dégénérescence des gaines de myéline des nerfs périphériques et une dégénérescence variable du système nerveux central touchant les neurones de la corne antérieure de la moelle et, plus fréquemment, les régions lombaires et cervicales. Les cornes de Groll et les faisceaux pyramidaux inférieurs de la moelle épinière peuvent aussi être touchés. Dans la phase aiguë de la maladie, on observe une chromatolyse des cellules de la corne antérieure de la moelle épinière tandis que dans la phase chronique, le nombre de ces cellules est réduit. On a observé des lésions essentiellement semblables chez des animaux de laboratoire expérimentalement exposés à des PTOC: des chiens, des singes, des chats et des poulets[114,120,155,158,193,216]. Il peut être intéressant de mentionner que Aring a attribué la pathologie des muscles et des nerfs découlant de ce type d'empoisonnement à une fibrose hyperplastique primaire des artérioles et des capillaires qui semble commencer à se manifester pendant la période de latence entre l'ingestion du poison et l'apparition des symptômes neurologiques[193]. Cette explication n'a pas été acceptée généralement et n'a pas été étayée non plus par des expériences sur des animaux.

La pathologie musculaire se manifeste par une atrophie tardive et progressive des muscles. Dans le cas de l'intoxication de l'armée suisse, des lésions musculaires ont été observées et ont persisté jusqu'à trois ans et demi après la guérison de la névrite[198]. Les biopsies musculaires pratiquées sur les individus empoisonnés par des PTA, lors de l'accident du Maroc, ont permis de déceler, après un an et demi, une réduction du nombre d'axones moteurs, une anomalie de l'innervation, une atrophie musculaire et des signes de régénérescence des axones. Le système sensoriel n'avait subi aucun changement[215].

Les données sont rares sur la chimie clinique ou sur les changements hématologiques découlant d'intoxications aux PTA/PAA caractérisées par des symptômes manifestes. L'examen du liquide cérébrospinal n'a montré aucun changement important, si ce n'est qu'une légère augmentation de la teneur en protéines. Tous les paramètres hématologiques étaient normaux[200,202]. On suppose que les changements de la teneur en cholinestérase sont semblables à ceux observés lors d'expériences pratiquées sur des animaux mais cette hypothèse n'a pas été vérifiée dans les cas d'intoxication grave.

L'identification des signes précoces d'une intoxication au niveau de la chimie du sang serait d'une grande utilité, surtout si ces changements surviennent avant l'apparition des symptômes neurologiques plus graves. Des contrôles sanitaires

effectués sur le milieu de travail ont démontré l'existence, chez les travailleurs, de changements provoqués par les PTA/PAA. Dans une usine de fabrication des PTA, environ la moitié des travailleurs examinés avaient subi une diminution significative de leur taux de pseudocholinestérase et plusieurs d'entre eux présentaient d'autres symptômes mineurs[71]. Toutefois, dans les cas occasionnels d'inhalation, ou de contacts avec la peau, d'huiles pour commandes hydrauliques contenant des PTA, les marins d'un porte-avion n'ont montré aucun changement de l'activité de la cholinestérase[208]. Dans un autre cas où un groupe d'hommes travaillaient de façon régulière à la fabrication de PTP, on a observé une réduction significative de l'activité de la cholinestérase des érythrocytes. Toutefois, malgré le fait que ces travailleurs aient été exposés, parfois pendant dix ans, à des vapeurs, à des aérosols ou à de la poussière de PTP, à des teneurs atteignant parfois 3,5 mg/m^3, ils ne montraient aucun signe de troubles cliniques[72]. Cette observation vient confirmer les preuves déjà recueillies lors d'expériences pratiquées sur des animaux et selon lesquelles une diminution de l'activité de la cholinestérase du sang ne constitue pas un moyen de contrôle de la toxicité en soi mais qu'elle peut être utilisée pour évaluer l'exposition totale à des PTA/PAA. D'autres preuves ont été recueillies chez des ouvriers travaillant à la production de PTA en URSS. On a attribué à une intoxication chronique par des plastifiants à base de PTA la diminution de l'activité de la cholinestérase du plasma et des érythrocytes ainsi que l'augmentation de la teneur en glutathion oxydé et en groupes sulfhydryles des protéines du plasma. Tous ces changements précèdent les manifestations cliniques et sont donc proposés comme diagnostic précoce des empoisonnements aux plastifiants phosphatés[216]. Aizenshtadt parle d'un certain nombre de manifestations cliniques chez des travailleurs fabriquant des PTA et exposés à du PTC, du PTX, du PTP et à d'autres composés[210]. Un des symptômes dominants est la diminution de la force d'extension du pied. Les signes cliniques s'accompagnent d'une diminution de l'activité de la cholinestérase du plasma. On a émis l'hypothèse que la teneur en ions du sang puisse servir à confirmer un diagnostic précoce d'intoxication[218]. L'exposition à des plastifiants à base de phosphate de triaryle pendant 14 ans a diminué les teneurs en K^+ du sérum et les teneurs en Ca^{2+} et en Mg^{2+} du sérum et des érythrocytes.

6.4 Résumé

La nausée, les vomissements, les crampes abdominales et la diarrhée sont les signes précoces les plus communs d'une intoxication aiguë par ingestion de PTA/PAA. Pour une dose donnée, la gravité des effets immédiats semble varier beaucoup d'une personne à l'autre. De plus, il n'y a pas beaucoup de rapports entre la gravité des effets immédiats et la gravité des symptômes tardifs marqués par la progression de

la paralysie. La paralysie peut survenir une semaine à un mois après une exposition aiguë, et même prendre beaucoup plus de temps avant de se manifester dans les cas d'exposition prolongée à de faibles teneurs du produit. Il semblerait que les effets neurologiques sont additifs et qu'ils dépendent de la dose reçue: l'exposition à de faibles teneurs à long terme paraît directement reliée à la dose cumulative.

Les effets neurologiques tardifs se manifestent au niveau des nerfs sensoriels et moteurs à axones longs. La paralysie se propage généralement à partir des extrémités inférieures. Les crampes musculaires, les douleurs, les engourdissements et les sensations de picotement dans les pieds, les mollets et les cuisses sont suivis d'une paralysie flasque des orteils. La paralysie, lorsque la cause n'est pas éliminée dans les cas de contamination chronique, se propage graduellement aux jambes. Dans les cas d'exposition à des doses fortes ou dans les cas de grande sensibilité individuelle, les troubles peuvent atteindre la moelle épinière supérieure et aboutir à une paralysie des mains et des bras. Le système nerveux central supérieur et le système nerveux autonome sont peu touchés. Le diagnostic clinique des intoxications aux PTA/PAA, qu'elles soient aiguës ou chroniques, a été limité jusqu'à présent à une diminution de l'activité de la cholinestérase, notamment la pseudocholinestérase du sang.

Ainsi, en résumé, le tableau des intoxications humaines aux PTA/PAA ressemble beaucoup aux modèles étudiés chez les animaux, notamment en ce qui concerne l'apparition tardive de troubles neurologiques, le long temps de guérison et l'absence de corrélation entre les effets manifestes et les changements dans l'activité de la cholinestérase du sang. Néanmoins la mesure de l'activité de la cholinestérase peut servir au diagnostic précoce, même dans les cas d'intoxications chroniques. Même si pour la plupart, les renseignements portant sur la toxicité pour les humains traitent surtout des effets du PTOC, il est raisonnable de supposer, sur la foi des résultats d'expériences pratiquées sur des animaux, que les autres PTA/PAA peuvent avoir des effets semblables chez les humains. La différence réside vraisemblablement dans la dose nécessaire à l'intoxication, comme le laissent croire les résultats des expériences pratiquées sur des animaux.

7. RÉGLEMENTATION ET LIGNES DIRECTRICES

7.1 Introduction

Il est difficile d'obtenir des renseignements sur la réglementation et les lignes directrices concernant les substances chimiques pouvant présenter un risque pour la santé car les sources normales de références comme Chemical Abstracts n'incluent normalement pas des textes réglementaires. Nous nous sommes donc adressés aux ambassades canadiennes en France, au Japon, en Suède, au Royaume-Uni et en Allemagne de l'Ouest ainsi qu'au Registre international des substances chimiques potentiellement toxiques (RISCPT) de l'Organisation mondiale de la Santé, à Genève, pour obtenir des renseignements concernant la réglementation portant sur les PTA/PAA dans un certain nombre de pays. Toutefois, les renseignements obtenus sont fragmentaires, ce qui donne à penser que la fabrication et l'utilisation de ces types de produits n'ont pas encore été beaucoup réglementées.

L'Organisation internationale du travail donne une liste de 12 pays qui limitent l'exposition des travailleurs au PTOC et au PTP[220]. Ce document de l'OIT traite de la situation qui existait en 1976 et nous ne savons pas si les limites mentionnées ont changé depuis.

Nous sommes parvenus à obtenir les réponses de huit pays: le Canada, la France, le Japon, la Suède, l'URSS, le Royaume-Uni, les États-Unis et l'Allemagne de l'Ouest. Les renseignements obtenus étaient limités et variaient d'un pays à l'autre, rendant toute comparaison impossible.

7.2 Recommandations de l'ACGIH

L'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) recommande des seuils d'exposition (appelés Threshold Limit Values ou TLC^{R}) qui correspondent à des teneurs maximales des produits dans l'air auxquelles une grande majorité des travailleurs peuvent être exposés de façon répétée, jour après jour, sans subir d'effets nuisibles. Même si l'ACGIH ne fixe pas une valeur de TLV pour le groupe des PTA/PAA, deux substances précises, le phosphate de tri-o-crésyle et le phosphate de triphényle, se sont vues attribuer des valeurs de TLV[221].

Pour le PTOC, la TLV, exprimée sous forme de moyenne pondérée en fonction du temps pour une journée de travail de huit heures, est de 0,1 mg/m^3. De plus, on recommande un seuil à court terme (short term exposure limit ou STEL) de 0,3 mg/m^3. La STEL est la teneur maximale à laquelle un travailleur peut être exposé au cours d'un événement unique d'une durée ne dépassant pas 15 minutes. Les TLV et STEL du PTP sont respectivement de 3 et 6 mg/m^3.

Mentionnons que beaucoup de pays et la plupart des provinces canadiennes ont adopté, à titre de lignes directrices, les seuils d'exposition de l'ACGIH. L'Occupational Safety and Health Administration a aussi adopté les seuils de l'ACGIH à titre provisoire, pour les cas où elle n'a pas encore établi ses propres normes.

7.3 Situation dans les pays étudiés

Ni le Canada (à l'exception des provinces qui ont adopté les seuils d'exposition de l'ACGIH) ni le Japon[222] ne disposent d'une réglementation portant sur le contrôle des PTA/PAA. Les autres pays dont nous traitons ci-après ont établi des règlements ou des lignes directrices variant de très générales à très particulières.

7.3.1 France[223]

Il n'existe rien de très particulier, en France, en ce qui concerne les PTA/PAA. On fait état d'un principe général concernant le contrôle ou l'interdiction des esters de phosphate (non précisés) à des fins de protection de l'environnement et qui s'énonce comme suit: "Les rejets sont traités cas par cas, selon la procédure habituelle décentralisée". D'autre part, le phosphate de tri-o-crésyle doit être étiqueté comme substance toxique.

7.3.2 Suède[224]

Le phosphate de tri-o-crésyle a été classé comme poison. Cela signifie que le PTOC ne doit pas être présent en quantité significative dans quelque produit de consommation que ce soit. De plus, le règlement exige que toute utilisation du PTOC fasse l'objet d'une permission spéciale préalable de l'organisme attitré de sécurité et de santé au travail.

7.3.3 Union des Républiques Socialistes Soviétiques[224]

L'URSS dispose de règlements traitant de l'utilisation des PTA/PAA sur les lieux de travail et de la teneur en phosphates d'aryle de l'eau potable.

7.3.3.1 Santé au travail

La teneur maximale permise (TMP), dans l'air du lieu de travail, du TCP contenant plus de 3% d'isomères ortho est fixée à 0,1 mg/m^3 tandis que la TMP du PTC contenant moins de 3% d'isomères ortho est de 0,5 mg/m^3. Les teneurs maximales permises pour le PTX et le phosphate de tri (2-éthylhexyle) sont respectivement de 1,5 et de 0,1 mg/m^3. De plus, ces trois esters de phosphate sont considérés nocifs, lorsque absorbés par la peau, et le port de vêtements protecteurs est exigé.

7.3.3.2 Eau potable

Les teneurs maximales permises de PTC (mélanges contenant plus de 3% d'isomères ortho) et de PTX dans l'eau potable ont été fixées respectivement à 0,005 et à 0,05 mg/L.

7.3.4 Royaume-Uni

Ce pays ne possède aucune loi visant à protéger la santé contre l'exposition au PTA/PAA. Toutefois, l'empoisonnement par le PTC ou le PTP tombe sous le coup de la National Insurance (Industrial Injuries) Act de 1965[225]. Ainsi, un travailleur souffrant d'un tel empoisonnement est habilité, en vertu de cette Loi, à toucher une indemnité.

7.3.5 États-Unis

Les États-Unis disposent d'une réglementation concernant l'utilisation du PTP et du PEHD dans les emballages d'aliments. L'utilisation de ces composés, en guise d'additifs, dans le matériel d'emballage des aliments est permise[226]. De plus, l'utilisation du PEHD comme plastifiant des emballages qui entrent en contact avec la nourriture est jugée acceptable[227] (par exemple, contenants en plastique pour aliments ou boissons). Le règlement précise cependant qu'on ne doit pas extraire plus de 50 millionièmes de plastifiant en remplissant à pleine capacité un contenant donné avec du chloroforme.

Les teneurs permises dans l'air du lieu de travail pour le PTOC et pour le PTP sont les TLV de l'ACGIH, soit 0,1 et 3 mg/m^3 respectivement[220].

7.3.6 République fédérale allemande

Les lignes directrices portant sur la protection et la sécurité, en République fédérale allemande, précisent un certain nombre de précautions à prendre avec le PTC[228]:

fermer les contenants hermétiquement;
tenir loin des aliments;
éviter le contact avec la peau;
éviter le contact avec les yeux;
se laver les mains après tout contact;
éviter la contamination des vêtements.

Ces lignes directrices s'appliquent au lieu de travail et semblent destinées à paraître sur les étiquettes et les avis.

Il existe aussi des méthodes recommandées pour l'élimination du PTC et du PTP[224]. Le phosphate d'aryle doit être mélangé avec du sable et de la chaux puis incinéré. On recommande que l'incinérateur utilisé soit muni d'un brûleur à post-combustion et d'un système de lavage alcalin.

7.3.7 Limites d'exposition au travail

Nous présentons, au Tableau 7-1, les limites d'exposition en milieu de travail pour le PTOC et le PTP en vigueur dans 12 pays différents. À l'exception d'un seul pays, la Roumanie, ces limites correspondent aux TLV de l'ACGIH. En outre, quatre de ces pays (Italie, Pologne, Roumanie et URSS) qualifient le PTOC d'irritant pour la peau.

Dans sept pays (Australie, Belgique, RDA, Italie, Pays-Bas, États-Unis et Yougoslavie), les teneurs limites sont des moyennes pondérées dans le temps pour une journée de travail; dans trois autres pays (Pologne, Suisse et URSS), ces limites peuvent être considérées comme des valeurs maximales tandis que la Roumanie possède à la fois des moyennes pondérées dans le temps et des limites maximales. Dans sept pays (RDA, Pologne, Roumanie, Suisse, États-Unis, URSS et Yougoslavie), les limites prescrites ont force de loi tandis que dans cinq autres, elles sont données à titre de lignes directrices.

7.4 Résumé

Les diverses mesures réglementaires décrites ci-haut sont des exemples de toute une gamme de possibilités (limites d'exposition en milieu de travail, maladies industrielles donnant droit à une indemnité, exigences concernant l'étiquetage, lignes directrices concernant l'élimination, additifs permis, etc.). Toutefois, aucun des pays étudiés ne dispose d'une réglementation complète concernant les PTA/PAA. Ceci ne signifie pas nécessairement que la réglementation n'existe pas mais plutôt qu'il nous a été impossible de la découvrir. La conclusion suivante du Midwest Research Institute, qui a enquêté auprès de 80 personnes et organismes aux États-Unis et dans d'autres pays, résume probablement le mieux la situation actuelle: "Les esters de phosphate ne font pas l'objet d'une réglementation sévère et ne sont pas considérés dangereux pour la santé, la sécurité ou l'environnement lorsqu'ils sont utilisés convenablement"[8].

Tableau 7-1 Limites d'exposition permises en milieu professionnel (mg/m^3) pour le PTOC et la PTP, dans plusieurs pays*

Pays	PTOC	PTP
Australie	0,1	3
Belgique	0,1	3
RDA	0,1	-
Finlande	0.1	3
Italie	0,1 (H)	-
Pays-Bas	0,1	3
Pologne	0,1 (H)	-
Roumanie	2 moy. (H) 5 max.	2 moy. 4 max.
Suisse	0,1	3
États-Unis	0,1	3
URSS	0,1 (H)	-
Yougoslavie	0,1	3

* Ces renseignements sont publiés par l'Organisation internationale du travail[220] et, à l'exception des valeurs courantes aux États-Unis et en URSS, ces limites sont celles de 1976.

(H) Jugé irritant pour la peau.

RÉFÉRENCES

1. A. Williamson, "On Some New Compounds of Phenol", Proc. Roy. Soc., 7, 18 (1854-55).

2. E.B. Fisher et J.R. Van Wazer, "Uses of Organic Phosphorus Compounds", in Vol. II of Phosphorus and Its Compounds, J.R. Van Wazer ed., Interscience Publishers Inc., New York (1961).

3. Department of the Environment and Department of National Health and Welfare, "Environmental Contaminants Act, Priority Chemicals - 1979", The Canadian Gazette, Part I (2 décembre 1979) pp. 7365-7370.

4. "The Production and Use of Fire Retardant Additives in Ontario", Environmental Protection Service, Environment Canada, M.S. Report No. O.R. - 22, 1976.

5. R.C. Kidder, "Flame Retardant Chemicals in Plastic", CMRA paper no. 1013, Additives for Rubber and Plastics, Chemical Marketing Research Association, Cleveland, Ohio, novembre 1976, p. 117.

6. F.J. Leslie, "Flame Retardants in PVC, Fire Retardant Chemicals Association Conference/Workshop: Problems and Solutions, Joint Meeting of the Society of Plastics Engineers and the Fire Retardant Chemicals Association, Houston, Texas, mars 1978, p. 298.

7. "End Use Pattern for PVC", Can, Plast., 35(2), 13 (1977).

8. MRI, "Assessment of the Need for Limitation on Triaryl and Tri-alkyl/aryl Phosphates", Draft Final Report, by Midwest Research Institute, Kansas City, for the U.S. Environmental Protection Agency, Contract No. 68-01-4313 (mai 1979).

9. M.W. Ramsay, "Functional Fluids for Industry; Transportation and Aerospace", Chemical Technology Review No. 155, Noyes Data Corp., Park Ridge, N.J. (1980).

10. Private communications, National Research Council and industry representatives. (février 1980).

11. Martec Ltd., "Canadian Use Pattern Survey of Organo-tins, Phthalate Esters and Triaryl Phosphates", Contract study prepared for the Environmental Protection Service, Environment Canada, Ottawa (août 1979).

12. Information supplied by the External Trade Division, Statistics Canada (janvier 1980).

13. Private communication Air Canada (janvier 1980).

14. J.R. Van Wazer, Phosphorus and Its Compounds, Volume I, Interscience Publishers Inc., New York (1966).

15. D. Henschler, "Beziehungen zwischen chemischer Struktur und Lähmungswirkung von Triarylphosphaten", Arch. Exp. Path. Pharmak., 237, 459 (1959).

16. O.R. Klimmer et J. Schunk, Studie im Auftrag des BMI, Bad Godesberg, 1er juillet 1969.

17. CRC, Handbook of Chemistry and Physics, 51st edition, R.C. Weast, ed., The Chemical Rubber Co., Cleveland (1970).

18. IUPAC, Definitive Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry, the Council of the International Union of Pure and Applied Chemistry, Paris (1957).

19. Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds, J.G. Grasselli ed., CRC Press, Cleveland, Ohio (1973).

20. A.J. Duke, "The Significance of Isomerism and Complexity of Composition on the Performance of Triaryl Phosphate Plasticizers in PVC", Chimia, 32, 457 (1978).

21. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 4th edition, H.G. Boit ed., Springer Verlag, New York, 6, 1261 (1966).

22. B.D.W. Luff et F.S. Kipping, "The Resolution of Asymmetrical Derivatives of Phosphoric Acid", J. Chem. Soc., 95, 1993 (1909).

23. S.L. Bass, U.S. Patent 2,071,323 (1937); Chem. Abstr., 31, 2617 (1937).

24. H.R. Gamrath et J.K. Carver, British Patent 656,471 (1951); Chem. Abstr., 46 7589h (1952).

25. H.C. Orloff, C.J. Worrel et F.X. Markley, "The Synthesis of Alkyl/Aryl Phosphates from Aryl Phosphochlorides I. The Sodium Alkoxide Route", J. Chem. Soc., (1958) p. 727.

26. M.L. Tamayo et G. Ramon, "La Preparacion des Esteres Fosfonicos por los Cholorofenil-fosfatos: Esteres del Benzoil y Naftoilcarbinol", Annales Real Soc. Espan. Fis. y Quim., 45B, 1123 (1949).

27. E. Cherbuliez, "Organic Derivatives (Esters and Organic Anhydro Acids) of Phosphoric and Polyphosphoric Acids" in Organic Phosphorus Compounds, G.M. Kosolapoff et L. Mair ed., Wiley-Interscience, Toronto (1973).

28. M.W. Hanson et J.A. Bouck, "Hydrogen Bonding of Phosphoryl Compounds with Chloroform and Other Solvents. II", J. Am. Chem. Soc., 79, 5631 (1957).

29. H.F. Bondy, E.J. Field, A.N. Worden et J.P.W. Hughes, "Acute Toxicity of the Tri-aryl Phosphates Used as Plasticizers", Brit. J. Ind. Med., 17, 190 (1960).

30. Stauffer Chemicals, Fyrquel: Fire Resistant Fluids and Lubricants, technical bulletin of the Stauffer Chemical Company, specialty Chemical Division, Westport, Connecticut (1975).

31. D.H. Chadwick et R.S. Watt, "Manufacture of Phosphate Esters and Organic Phosphorus Compounds, Chapter 19 of Phosphorus and Its Compounds, Vol. II, J.R. Van Wazer, ed., Interscience Publishers Inc., New York (1961).

32. J.R. Van Wazer, "Miscellaneous Applications", Chapter 32 of Phosphorus and Its Compounds, Vol. II, J.R. Van Wazer ed., Interscience Publishers Inc., New York (1961).

33. E.S. Forbes, N.T. Upsdell et J. Battersby, "Current Thoughts on the Mechanism of Action of Tricresyl Phosphate as a Load-carrying Additive", Tribology Convention 1972, Institution of Mechanical Engineers (UK), London (1973) pp. 7-13.

34. D.C. Cordingly, The Toxicity and Environmental Impact of Triaryl Phosphates, Ontario Hydro Research Division Report no. 76-324-K (juillet 1976).

35. R.A. Finnegan et J.A. Matson "Irradiation of Triaryl Phosphate Esters: A New Photochemical Coupling Reaction", J. Am. Chem. Soc., 94, 4780 (1972).

36. J.A. Matson, "Organophosphate Photochemistry: The Photolysis of Triaryl and Alkyl Phosphate Esters", Ph.D. Thesis, State University of New York at Buffalo, 1974, Dissertation Abstr., 35(3), 1204-B (1974).

37. J.R. Cox et O.B. Ramsay, "Mechanisms of Nucleophilic Substitution in Phosphate Esters", Chem. Rev., 64, 317 (1964).

38. C.A. Bunton, "Hydrolysis of Orthophosphate Esters", Accts. Chem. Res., 3, 257 (1970).

39. P.W.C. Barnard, C.A. Bunton, D.R. Llewellyn, C.A. Vernon et V.A. Welch, "The Reactions of Organic Phosphates, Part V. The Hydrolysis of Triphenyl and Trimethyl Phosphates", J. Chem. Soc., (1961) p. 2670.

40. A.J. Kirby et M. Younas, "The Reactivity of Phosphate Esters. Reactions of Diesters with Nucleophiles", J. Chem. Soc. (B), (1970) p. 1165.

41. P.W.C. Barnard et coll., "Reactions of Organic Phosphates. Part IV. The Hydrolysis of Aryl Phosphates", J. Chem. Soc. (B), (1966) p. 227.

42. P.G. Deo et P.H. Howard, "Combined Gas-Liquid Chromatographic Mass Spectrometric Analysis of Some Commercial Aryl Phosphate Oils", J. Assoc. Off. Anal. Chem., 61, 266 (1978).

43. F.L. Mayer et coll., "Phosphate Ester Hydraulic Fluids: An Aquatic Environmental Assessment of Pydraul 50E and 115E", (sous presse).

44. P. Lombardo et I.R. Egry, "Identification and Gas-Liquid Chromotographic Determination of Aryl Phosphate Residues in Environmental Samples", J. Assoc. Off. Anal. Chem., 62, 47 (1979).

45. Private communications, Stauffer Chemical Company (1980).

46. G.L. LeBel, D.T. Williams et F.M. Benoit, "Gas Chromatographic Determination of Trialkyl/Aryl Phosphates in Drinking Water, Following Isolation Using Macroreticular Resin". J. Assoc. Off. Anal. Chem. 64, 991 (1982).

47. P.J. Bloom, "Application of Thin-Layer and Gas-Liquid Chromatography to Qualitative and Quantitative Analysis of Phosphoric and Phosphorus Esters", J. Chromatog., 75, 261 (1973).

48. D.A.J. Murray, "Analysis of Tri-aryl Phosphate Esters and the Determination of IMOL S-140 in Fish Tissue and Water Samples by Gas Chromatography", J. Fish. Res. Board Can., 32, 457 (1975).

49. I.T. Hunter, "Comparison of Fire Resistant Fluids", Ontario Hydro Research Division Report No. CS80-4-K (janvier 1980).

50. J.W. Boyden et M.T. Deacon, "A Gas-Chromatographic Determination of Tetra-aryl Pyrophosphates and Diaryl Phosphorochloridates in Triaryl Phosphate", Analyst, 95, 935 (1970).

51. L.I. Rapaport et N.N. Lebedinskaya, "Determination of Trace Amounts of Tri-o-cresyl Phosphate by Thin-Layer and Gas-Liquid Chromatography", Vopr. Gig. Tr. Profpatol. Toksikol. Proizvod. Ispol'z. Fosfororg. Plastif., (1973) pp. 103-5 (Russian), cited in Chem. Abstr., 84, 85006p (1976).

52. P. Sengupta, A.R. Sen et T.V. Mathen, "Detection of Tricresyl Phosphate in Edible Oils by Thin-Layer Chromatography", Research and Industry, 18(2), 56 (1973).

53. A.J. Battacharayya, K. Bhattacharyya et P.K. Sengupta, "Detection and Estimation of Tricresyl Phosphate in Mustard Oil", Forensic Sci., 3, 263 (1974).

54. M.D. Pundlik et S.K. Meghal, "Spectrophotometric Identification and Estimation of Tricresyl Phosphate", Research and Industry, 19(3), 122 (1974).

55. K.E. Curtis, "Fyrquel in Ambient Air at Bruce G.S. 'A'", Ontario Hydro Research Division Report No. 77-299-K (juillet 1977).

56. K.E. Curtis, "Sampling and Analysis of Fyrquel in Air", Ontario Hydro Research Division Report No. 77-401-K (septembre 1977).

57. D.L. McLaughlin, "Investigation into the Degree and Extent of Fyrquel Contamination in the Vicinity of Trans Canada Pipelines Station 127", Phytotoxicology Section, Air Resources Branch, Ontario Ministry of the Environment, 12 mars 1980.

58. T.W. Gurley et M.W. Ritchey, "Analysis of Organophosphorus Compounds at the Parts-per-million Level by Phosphorus-31 Fourier Transform Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy", Anal. Chem., 48, 1137 (1976).

59. P.A. Clarke, "Analysis of Aryl Phosphates in the Environment", Battelle Columbus Laboratories, for the U.S. Environmental Protection Agency, Contract No. 68-01-1983 (juillet 1977).

60. G.L. LeBel, D.T. Williams, G. Griffith, et F.M. Benoit, "Isolation and Concentration or Organophosphorus Pesticides from Drinking Water at the ng/L Level, Using Macroreticular Resin", J. Assoc. Off. Anal. Chem., 62, 241 (1979).

61. Reported in "Incentives for Recycling and Reuse of Plastics", U.S. Environmental Protection Agency, NTIS No. PB-214 045 (1972).

62. G.R. Lapin in Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 2, N.G. Gaylord ed., Interscience Publishers, New York (1964), p. 128.

63. R.C. Hirt et N.Z. Searle, "Energy Characteristics of Outdoor and Indoor Exposures and Their Relation for the Weatherability of Plastics", in The Weatherability of Plastic Materials, M.R. Kamal ed., Applied Polymer Symposia, 4, 63 (1967).

64. "Minutes of Meeting with Stauffer Chemical, Government and Trans Canada", Toronto, 17 avril 1980.

65. R. Wagemann, B. Graham et W.L. Lockhart, "Studies on Chemical Degradation and Fish Toxicity of a Synthetic Tri-aryl-phosphate Lubrication Oil, IMOL S-140", Environment Canada, Fisheries and Marine Service Technical Report No. 486 (1974).

66. R.J. Julian, D.E. Galt et D. Butler, "Diagnosis of Tri-orthocresyl Phosphate Poisoning", Proc. Vet. Lab. Diagnosticians Conf., Portland, Oregon (1975).

67. B.E. Beck, C.D. Wood et G.R. Whenham, "Triaryl Phosphate Poisoning in Cattle", Vet. Pathol., 14, 128 (1977).

68. S.S. Nicholson, "Bovine Posterior Paralysis Due to Organophosphate Poisoning", J. Am. Vet. Med. Assoc., 165, 80 (1974).

69. See for example, "Spill Poisoned Grass, Cattle to Be Destroyed", Toronto Globe & Mail, le mardi 25 mars 1980.

70. Personal communication, R.J. Julian, Ontario Veterinary College, Guelph, Ontario (juillet 1980).

71. I.R. Tabershaw, M. Kleinfield et B. Feiner, "Manufacture of Tricresyl Phosphate and Other Alkyl Phenyl Phosphates: An Industrial Hygiene Study", AMA Arch. Ind. Hlth., 15, 537 (1957).

72. W.L. Sutton et coll., "Studies on the Industrial Hygiene and Toxicology of Triphenyl Phosphate", Arch. Environ. Hlth., 1, 45/33 (1960).

73. D. MacKay et A.W. Wolkoff, "Rate of Evaporation of Low-Solubility Contaminants from Water Bodies to Atmosphere", Environ. Sci. Technol. J., 7, 611 (1973).

74. V.W. Saeger et coll., "Environmental Fate of Selected Phosphate Esters", J. Environ. Sci. Tech., 13, 840 (1979).

75. B.W. Neeley, D.R. Branson et G.E. Blau, "Partition Coefficient to Measure Bioconcentration Potential of Organic Chemicals in Fish", J. Environ. Sci. Technol., 8, 1113 (1974).

76. V.D. Ahrens et coll., "A Water-Extractable Toxic Compound in Vinyl Upholstery Fabric", Bull. Environ. Contam. Toxicol., 20, 418 (1978).

77. P.H. Howard et P.G. Deo, "Degradation of Aryl Phosphates in Aquatic Environments", Bull. Environ. Contam. Toxicol., 20, 337 (1979).

78. M.A. Pickard, J.A. Whelihan et D.W.S. Westlake, "Utilization of Triaryl Phosphates by a Mixed Bacterial Population", Can. J. Microbiol., 21, 140 (1975).

79. H.O.W. Eggins, J. Mills, A. Holt, et G. Scott, "Biodeterioration and Biodegradation of Synthetic Polymers", in Microbial Aspects of Pollution, G. Sykes et F.A. Skinner eds., Academic Press, New York (1977).

80. G.H. Booth et J.A. Robb, "Bacterial Degradation on Plasticized PVC - Effect on Some Physical Properties", J. Appl. Chem., 18, 194 (1968).

81. E.A. Kenega et C.A.I. Goring, "Relationship Between Water Solubility, Soil Sorption, Octanol-Water Partitioning, and Concentrations of Chemicals in Biota", in Aquatic Toxicology, ASTM STP 707, J.G. Eaton, P.R. Parish et A.C. Hendricks eds., American Society for Testing and Materials (1980), pp. 78-115.

82. G.W. Dawson, A.L. Jennings, D. Dvozdowski et E. Rider, "The Acute Toxicity of 47 Industrial Chemicals to Fish and Saltwater Fishes", J. Haz. Nat., 1, 303 (1975).

83. W.L. Lockhart et coll., "Chronic Toxicity of A Synthetic Triaryl Phosphate Oil to Fish", Environ. Physiol. Biochem., 5, 361 (1975).

84. M.J. Nevins et W.W. Johnson, "Acute Toxicity of Phosphate Ester Mixtures to Invertebrates and Fish", Bull. Environ. Contam. Toxicol., 19, 250 (1978).

85. S. Sittichaikasem, "Some Toxicological Effects of Phosphate Esters on Rainbow Trout and Bluegill", Ph.D. Thesis, Iowa State University, (1978), cited by Mayer et coll., reference 43.

86. R. Wagemann, "Some Environmental and Toxicological Aspects of a Tri-aryl Phosphate Synthetic Oil", Ver. Int. Ver. Theoret. Angewante. Limn., 19(3), 2178 (1975).

87. M.D. Abdallah, M.H. Zaazov, et M.A. El-Tantani, "Use of the Rate of the Antagonistic Action of Tricresyl Phosphate to Determine the Rate of Penetration of Insecticides in Susceptible and Resistant Spodopter littoralis", Z. fur Pflanzenkrankhe und Pflanzenschutz, 80, 148 (1973).

88. C.E. Dyte et D.G. Rowlands, "The Metabolism and Synergism of Malathion in Resistant and Susceptible Strains of Tribolium castaneum", J. Stored Prod. Res., 4, 157 (1968).

89. F.W. Plapp et H.H.C. Tong, "Synergism of Malathion and Parathion Against Resistant Insects: Phosphorus Esters with Synergistic Properties", J. Econ. Entomol., 59, 11 (1966).

90. W. Welling, A.W. De Vries, et S. Voerman, "Oxidative Cleavage of a Carboxyester Bond as a Mechanism of Resistance to Malaoxon in House Flies", Pest. Biochem. Physiol., 4, 31 (1974).

91. A.S. Perry, W.E. Dale, et A.J. Buckner, "Induction and Repression of Microsomal Mixed-Function Oxidases and Cytochrome P-450 in Resistant and Susceptible House Flies", Pest. Biochem. Physiol., 1, 131 (1971).

92. P. Hodson, Canada Centre for Inland Waters, personal communication (1980).

93. B.E. Beck, C.D. Wood, et G.R. Whenham, "Triaryl Phosphate Poisoning in Cattle", Vet. Pathol., 14, 128 (1977).

94. J.W. Dollahite et K.R. Pierce, "Neurological Disturbances Due to Triaryl Phosphate Toxicity", Am. J. Vet. Res., 30, 1461 (1969).

95. J. Flatla, Departmental Report, Strathmere Veterinary Clinic, Alberta, Department of Agriculture (1971). Reported by Wagemann et coll., reference 65.

96. J.B. Cavanagh, "Toxic Substances and the Nervous System", Br. Med. Bull., 25, 268 (1969).

97. S.M. Kruckenberg et A.C. Strafuss, "Posterior Paresis in Swine Due to Dermal Absorption of the Neurotoxic Organo Phosphate Tri-o-tolyl Phosphate", Am. J. Vet. Res., 34, 403 (1973).

98. J.P.W. Hughes, "Investigations into the Biological Effects of Organophosphorus Compounds", Trans. Soc. Occup. Med., 22, 134 (1972).

99. H. Huddart, M. Greenwood, et A.J. Williams, "The Effect of Some Organophosphorus and Organochlorine on Calcium Uptake by Sarcoplasmic Reticulum Isolated from Insect and Crustacean Skeletal Muscle", J. Comp. Physiol., 93, 139 (1974).

100. S. Berk, H. Ebert, et L. Teitell, "Utilization of Plasticizers and Related Organic Compounds by Fungi", Ind. Eng. Chem., 49, 1115 (1957).

101. J. Mills et H.O.W. Eggins, "The Biodeterioration of Certain Plasticizers by Thermophilic Fungi", Int. Biodetection Bull., 10(2), 39 (1974).

102. M. Eto et coll., "Fungitoxicity and Insecticide Synergism of Monothioquinol Phosphate Esters and Related Compounds", Bochu-Kagaku 40, 110 (1975): Chem. Abstr., 84, 116867b (1976).

103. H.H. Draper, M.F. James, et B.C. Johnson, "Tri-o-cresyl Phosphate as a Vitamin E Antagonist for the Rat and Lamb", J. Nutr., 47, 583 (1952).

104. B. Cowlishaw et K.L. Blaxter, "Triorthocresyl Phosphate and Vitamin E Metabolism in Calves", Proc. Nutr. Soc., 14, iii (1955).

105. M. Eto, H. Miyamoto et Y. Hashimoto, "Quinol Phosphate as a Metabolite of Triphenyl Phosphate", Bochu-Kagaku., 40, 106 (1976): Chem. Abstr., 84, 100819b (1976).

106. S.D. Cohen et S.D. Murphy, "Comparative Potentiation of Malathion by Triorthotolyl Phosphate in Four Classes of Vertebrates", Toxicol. Appl. Pharmacol., 16, 701 (1970).

107. E. Gross et A. Grosse, "Ein Bietrag zur Toxikologie des Orthotrikresyl Phosphates", Arch. Exper. Path. Pharmacol., 168, 473 (1932).

108. H.C. Hodge et J.H. Sterner, "Absorption of Triorthocresyl Phosphate as Shown by Radioactive Phosphorus", J. Pharmacol. Exp. Therapy, 79, 225 (1943).

109. R.P. Sharma et P.G. Watanabe, "Metabolism and Elimination of Tri-o-tolyl Phosphate a Neurotoxic Organophosphate in Chicken", Toxicol. Appl. Pharmacol., 25, 483 (1973).

110. R.P. Sharma et P.G. Watanabe, "Time Related Disposition of Tri-o-tolyl Phosphate and Metabolites in Chicken", Pharmacol. Res. Comm., 6, 475 (1974).

111. M. Eto, J.E. Casida, et T. Eto, "Hydroxylation and Cyclization Reactions Involved in the Metabolism of Tri-o-cresyl Phosphate", Biochem. Pharmacol., 11, 337 (1962).

112. J.E. Casida, M. Eto, et R.L. Baron, "Biological Activity of a Tri-o-cresyl Phosphate Metabolite", Nature, 191, 1396 (1961).

113. F.R. Johannsen et coll., "Evaluation of Delayed Neurotoxicity and Dose Response Relationships of Phosphate Esters in the Adult Hen", Toxicol. Appl. Pharmacol., 41, 291 (1977).

114. M.I. Smith, E.W. Engel, et E.F. Stohlman, "Further Studies on the Pharmacology of Certain Phenol Esters with Special Reference to the Relation of Chemical Constitution and Physiologic Action", Nat. Inst. Hlth. Bull., 160, 1 (1932).

115. J.H. Wills et coll., "Does Triphenyl Phosphate Produce Delayed Neurotoxic Effects", Toxicol. Lettrs., 4, 21 (1979).

116. C.H. Hine et coll., "The Neurotoxicity and Anticholinesterase Properties of Some Substituted Phenyl Phosphates", J. Pharmacol. Exp. Therapy, 116, 227 (1956).

117. D. Hunter, K.M.A. Perry, et R.B. Evans, "Toxic Polyneuritis Arising During the Manufacture of Tricresyl Phosphate", Brit. J. Ind. Med., 1, 227 (1944).

118. M.K. Johnson, "Organophosphorus Esters Causing Delayed Neurotoxic Effects: Mechanism of Action and Structure/Activity Relationships", Arch. Toxicol., 34, 259 (1975).

119. M.K. Johnson, "The Delayed Neuropathy Caused by Some Organophosphorus Esters: Mechanism and Challenge", CRC Crit. Rev. Toxicol., 3, 289 (1975).

120. R.D. Lillie et M.I. Smith, "The Histopathology of Some Neurotoxic Phenol Esters", Natl. Inst. Hlth. Bull., 160, 54 (1932).

121. K.B. Lehman et F. Flury, Toxicology and Hygiene of Industrial Solvents, Williams and Wilkins Company, Baltimore (1943).

122. T. Cuscieri et D.G. MacKellar, "Isopropylphenyl Phosphate Esters: Subacute Dermal Toxicity Study", 17th Annual Meeting of the Society of Toxicology, mars 1978.

123. C. Saito et coll., "Sub-acute Toxicity of Tricresyl Phosphate (TCP) in Rats", Oyo Yakuri, 8(2), 107 (1974).

124. W.N. Aldridge et J.M. Barnes, "Further Observations on the Neurotoxicity of Organophosphorus Compounds", Biochem. Pharmacol., 15, 541 (1966).

125. W. Neumann et D. Henschler, "Benzienhungen der Toxizität von Trikresylphosphaten zum Gehalt von Ortho-Kresol", Naturwiss., 44, 329 (1957).

126. ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values for Substances in Workroom Air, 3rd Edition, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati (1971) pp. 271 to 272.

127. "Toxicology data summaries and test protocols for Stauffer Chemical Company: aryl phosphates", private communication, Stauffer Chemical Company (1980).

128. J. Siegal, "Operational Toxicology in the Navy", Military Med., 126, 340 (1961).

129. J. Siegal, H.S. Rudolph, A.J. Getzkin, et R.A. Jones, "Effects on Experimental Animals of Long-term Continuous Inhalation of a Triaryl Phosphate Hydraulic Fluid", Toxicol. Appl. Pharmacol., 7, 543 (1965).

130. S.L. Friess, D.J. Jenden, et J.R. Trueman, "Toxicology of a Triaryl Phosphate Oil: II A Quantitative Study of Toxicity in Different Production Batches", AMA Arch. Ind. Hlth., 20, 253 (1959).

131. H.M. Carpenter, D.J. Jenden, R. Shulman, et J.R. Trueman, "Toxicology of a Triaryl Phosphate Oil: I Experimental Toxicology", AMA Arch. Ind. Hlth., 20, 234 (1959).

132. "Reofos: Toxicology and Dermatology", Ciba-Geigy Ltd., Technical Service Bulletin PL 1.1.0 (mars 1976).

133. P.S. Spencer et H.H. Schaumburg, "Central-peripheral Distal Axonopathy: The Pathology of Dying-back Polyneuropathies", Prog. Neuropathol., 3, 253 (1976).

134. A.R. Vonderahe, "Pathologic Changes in Paralysis Caused by Drinking Jamaican Ginger", Arch. Neurol. Psychiat., 25, 29 (1931).

135. J.M. Barnes et F.A. Denz, "Experimental Demyelination with Organophosphorus Compounds", J. Path. Bact., 65, 597 (1953).

136. J.B. Cavanagh, "The Toxic Effects of Triorthocresyl Phosphate on the Nervous System. An Experimental Study in Hens", J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 17, 163 (1954).

137. G.R. Webster, "The Distribution and Metabolism of Phosphorus Compounds in Normal and Demyelinating Nervous Tissue of the Chicken", Biochem. J., 57, 153 (1954).

138. J.D. Taylor, "The Effect of Triorthocresyl Phosphate Intoxication on Phospholipid Synthesis in Cat Spinal Cord". Can. J. Physiol. Pharmacol., 43, 715 (1965).

139. N.P. Taranova, "Brain and Spinal Cord Glycolipids of Guinea Pigs During Tricresyl Phosphate Poisoning", Voprosy Meditsinskdi Khmii, 24(2), 188 (1978).

140. N.P. Taranova, "Intensity of Acetate-2-^{14}C Incorporation into the Brain and Spinal Cord Phospholipids and Cholesterol of Healthy Guinea Pigs and in Triorthocresyl Phosphate Intoxication", Byulleten Eksperimental' noi Biologii i Meditsiny., 85(4), 427 (1978).

141. N.P. Taranova, "Incorporation of 2-^{14}C-Acetate into Glycolipids of Guinea Pig Brain and Spinal Cord in Normal and in Paralytic State, Caused by Triorthocresyl Phosphate Intoxication", Voprosy Meditsinskoi Khimii, 24(5), 636 (1978).

142. N.P. Taranova et E. Illiger, "Brain and Spinal Cord Phospholipids and Cholesterol of Guinea Pigs Following Tricresyl Phosphate Poisoning", Byulleten Eksperimental' noi Biologii i Meditisiny, 84(9), 297 (1977).

143. J.B. Cavanagh, "Peripheral Nerve Changes in Orthocresyl Phosphate Poisoning in the Cat", J. Pathol. Bact., 87, 365 (1964).

144. G. Krinke, L. Ullmann, K. Sachsse et R. Hess, "Differential Susceptibility of Peripheral Nerves of the Hen to Triorthocresyl Phosphate and to Trauma", Agents and Actions, 9(2), 227 (1979).

145. J.B. Cavanagh et G.N. Patongia, "Changes in the Central Nervous System in the Cat as a Result of Tri-o-cresyl Phosphate Poisoning", Brain, 88, 165 (1965).

146. W.A. Beresford et P. Glees, "Degeneration of the Long Tracts of the Cords of the Chicken and Cat After Triorthocresyl Phosphate Poisoning", Acta Neurophathol., 3, 108 (1963).

147. H.H. Janzik et P. Glees, "Chromatolysing Spinal Neurons in the Chick Following Tricresyl Phosphate Intoxication", Acta. Neuropathol., 6, 303 (1966).

148. J.S. Prineas, "The Pathogenesis of Dying-back Polyneuropathies. Part I: An Ultrastructural Study of Experimental Tri-o-cresyl Phosphate Intoxication in the Cat", J. Neuropathol. Exp. Neurol., 28, 571 (1966).

149. A. Bischoff, "The Ultrastructure of Tri-o-cresyl Phosphate Poisoning. I. Studies on Myelin and Axonal in the Sciatic Nerve", Acta Neuropathol., 9 158 (1967).

150. E.A. Dvorkin, "Relation Between the Toxic Effect of Triaryl Phosphates and their Chemical Structure", Vopr. Gig. Tr. Profpatol. Toksikol. Proizvod. Ispol'z. Fosforg. Plastif., (1973) pp. 80-82.

151. D. Henschler, "Die Trikresylphosphatvergiftung. Experimentelle Klärung von Problemen der Atiologie und Pathogenese", Klin. Wschr., (1958) p. 663.

152. M. Eto, Organophosphorus Pesticides: Organic and Biological Chemistry, CRC Press Inc., Cleveland, Ohio (1974).

153. J.E. Casida, R.L. Baron, M. Eto, et J.L. Engel, "Potentiation and Neurotoxicity Induced By Certain Organophosphates", Biochem. Pharmacol., 12, 73 (1963).

154. W.N. Aldridge, J.M. Barnes, et M.K. Johnson, "Studies on Delayed Neurotoxicity Produced by Some Organophosphorus Compounds", Ann. N.Y. Acad. Sci., 160, 314 (1969).

155. W.N. Aldridge, "Tricresyl Phosphates and Cholinesterase", Biochem. J., 56, 185 (1954).

156. H. Bloch, "Der Einfluss von Trikresylphosphat auf die Aktivat der Cholinesterase", Helv. Med. Acta, 7, 15 (1941).

157. H. Bloch, "Specificity of Inhibitors in Esterase Inhibition by Tri-o-cresyl Phosphate", Helv. Chim. Acta, 26, 733 (1943).

158. G.J. Earl et R.H.S. Thompson, "The Inhibitory Action of Tri-o-cresyl Phosphate on Cholinesterases", Brit. J. Pharmacol., 7, 261 (1952).

159. G.J. Earl et R.H.S. Thompson, "Cholinesterase Levels in the Nervous Systems in Tri-o-cresyl Poisoning", Brit. J. Pharmacol., 7, 685 (1952).

160. A.N. Davison, "Some Observations on the Cholinesterases of the Central Nervous System After the Administration of Organophosphorus Compounds", Brit. J. Pharmacol., 8, 212 (1953).

161. A.N. Davison, "Inhibition of the Cholinesterases of the Central Nervous System of Experimental Animals by Organo-Phosphorus Compounds", Chem. and Ind., (1954) pp. 895-896.

162. W.N. Aldridge et J.M. Barnes, "Neurotoxic and Biochemical Properties of Some Triaryl Phosphates", Biochem. Pharmacol., 6, 177 (1961).

163. H.F. Bondy, J.P.W. Hughes, J.S. Leahay, et A.N. Worden, "Effects of Triaryl Phosphates on Cholinesterase", Toxicology, 1, 143 (1973).

164. G.L. Sprague et T.R. Castles, "Paralysis Development and Inhibition of Brain Neurotoxic Esterase in Hens Treated for 1 or 20 Days with Tri-o-cresyl Phosphate", Fed., Am. Soc. Exp. Biol., 38, 678 (1979).

165. M. Manno et coll., "Effects of Tricresyl Phosphate on Esterase Activity of Rat Serum and Tissues", Brit. J. Ind. Med., 36, 153 (1979).

166. K.P. Dubois, Potentiation of the Toxicity of Insecticidal Organic Phosphates", AMA Arch. Ind. Hlth., 18, 488 (1958).

167. K.P. Dubois, "Interaction of Environmental Chemicals with Drugs", Drug Info. J., 6, 53 (1972).

168. H.R. Brown et R.P. Sharma, "Inhibition of Neural Membrane Adenosine-triphosphatases by Organophosphates", Toxicol. Appl. Pharmacol., 33, 140 (1975).

169. A. Bischoff, "Tri-o-cresyl Phosphate Neurotoxicity", Neuro-toxicol., 1, 431 (1977).

170. R. Morazain et P. Rosenberg, "Lipid Changes in Tri-o-cresylphosphate Induced Neuropathy", Toxicol. Appl. Pharmacol., 16, 461 (1970).

171. C.J. Earl, R.H.S. Thompson, et G.R. Webster, "Observations on the Specificity of the Inhibition of Cholinesterase by Tri-o-cresyl Phosphate", Brit. J. Pharmacol., 8, 110 (1953).

172. S.D. Cohen et S.D. Murphy, "Malathion Potentiation and Inhibition of Hydrolysis of Various Carboxylic Esters by Triorthotolyl Phosphate in Mice", Biochem. Pharmacol., 20, 575 (1971).

173. Yu D. Zil'ber, G.V. Konovalov, E.V. Ozirskaya, et L.A. Fedorova, "Experimental Poisonings Induced by Various Doses of Triaryl Phosphates", Vopr. Gig. Tr. Profpatol. Toksikol. Proizvod. Ispol'z. Fosfororg. Plastif., (1973) pp. 77-80.

174. J. Prineas, "Triorthocresyl Phosphate Myopathy", Arch. Neurology, 21, 150 (1969).

175. G.A. Pashkova, "Condition of the Function of the Ovaries of Female Workers in the Production of Tricresyl Phosphate", Vopr. Gig. Tr. Profpatol. Toksikol. Proizvod. Ispol'z. Fosfororg. Plastif., (1973) pp. 62-65.

176. N. Hjorth, "Contact Dermatitis from Cellulose Acetate Film. Cross-sensitization Between Tricresyl Phosphate and Triphenyl Phosphate", Berufsdermatosen, 19, 86 (1964).

177. J.S. Pegun, "Contact Dermatitis from Plastic Containing Triaryl Phosphates", Brit. J. Dermatol., 78, 626 (1966).

178. L.K. Halpern et R.S. Weiss, "Toxicity of 2-Ethylhexyl Diphenyl Phosphate", Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 8, 284 (1953).

179. P.G. Watanabe et R.P. Sharma, "Lymphatic Tissue Response in Chickens Treated with Tri-o-tolyl Phosphate", J. Toxicol. Environ. Hlth., 1, 777 (1976).

180. P.G. Watanabe et R.P. Sharma, "Tri-o-tolyl Phosphate Neurotoxicity: Lack of Evidence for Autoimmunologic Involvement", Arch. Environ, Contam. Toxicol., 6, 233 (1977).

181. A.D. Moscioni, J.L. Engel, et E. Casida, "Kynurenine Formamidase Inhibition as a Possible Mechanism for Certain Teratogenic Effects of Organophosphorus and Methylcarbamate Insecticides in Chicken Embryos", Biochem. Pharmacol., 26, 2251 (1977).

182. E.L. Hove, "The Toxicity of Tri-o-cresyl Phosphate for Rats as Related to Dietary Casein Level. Vitamin E and Vitamin A", J. Nutr., 51, 609 (1953).

183. C.R. Seward, G. Vaughan, G.M. Shue, et E.L. Hove "Accentuation of Essential Fatty Acid Deficiency by Dietary Tri-o-cresyl Phosphate", J. Nutr., 90, 245 (1966).

184. C. Lorot, "Les Combinaisons de la Créosote dans le Traitement de la Tuberculose Pulmonaire", Thèse de Paris No. 25", (1899), cité par Susser et Stein dans la référence 201.

185. Remington's Practice of Pharmacy, 8th edn., E.F. Cook et C.H. LaWall eds., J.B. Lippencott Company, Philadelphia (1936) p. 425.

186. C.R. Bennett, "A Group of Patients Suffering from Paralysis Due to Drinking Jamaica Ginger", Southern Med. J., 23, 371 (1930).

187. B.T. Burley, "The 1930 Type of Polyneuritis", New England J. Med., 202, 1139 (1930).

188. B.T. Burley, "Polyneuritis from Tricresyl Phosphate", Am. Med. Soc. J., 98, 298 (1932).

189. S. Harris, "Jamaica Ginger Paralysis", Southern Med. J., 23, 375 (1930).

190. M.I. Smith et coll., "Pharmacological and Chemical Studies of the Cause of So-called Ginger Paralysis", Pub. Hlth. Repts., 45, 1703 (1930).

191. M.I. Smith, E. Elvove et W.H. Frazier, "Pharmacological Action of Certain Phenol Esters with Special Reference to the Etiology of So-called Ginger Paralysis", Pub. Hlth. Repts., 45, 2509 (1930).

192. M.A. Zeligs, "Upper Motor Neuron Sequelae in 'Jake' Paralysis", J. Nerv. Ment. Disorders, 87, 464 (1938).

193. C.D. Aring, "Systemic Nervous Affinity of Triorthocresyl Phosphate (Jamaica Ginger Palsy)", Brain, 65, 34 (1942).

194. J.W.G. Ter Braak, Ned. T. Geneesk., 75, 2329 (1931), cited by Susser and Stein in reference 201.

195. J. Drummond, (1938), reported as a personal communication to Susser and Stein in reference 201.

196. B.F. Sampson, "The Strange Durban Epidemic of 1937", S. African Med. J., 16, 1 (1942).

197. K.M. Walthard, Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 58, 189 (1946), cited by Susser and Stein in reference 201.

198. A.V. Jordi, "Acute Poisoning by Tricresyl Phosphate", J. Aviat. Med., 23, 623 (1952).

199. F. Humpe, Munch. Med. Wschr., 89, 448 (1942), cited by Susser and Stein in reference 201.

200. R.D. Hotson, "Outbreak of Polyneuritis Due to Orthocresyl Phosphate Poisoning", Lancet, (1946) p. 207.

201. M. Susser et Z. Stein, "An Outbreak of Tri-ortho-cresyl Phosphate Poisoning in Durban", Brit. J. Ind. Med., 14, 111 (1957).

202. H.V. Smith et J.M.K. Spalding, "Outbreak of Paralysis in Morocco Due to Ortho-cresyl Phosphate Poisoning", Lancet, (1959) pp. 1019-1021.

203. E. Svennilson, "Studies of Triorthocresyl Phosphate Neuropathy, Morocco 1960", Acta Psych. Scand. Suppl., 150, 334 (1960).

204. P.R. Travers, "The Results of Intoxication with Orthocresyl Phosphate Absorbed from Contaminated Cooking Oil", Proc. Roy. Soc. Med., 55, 57 (1962).

205. A. von Albertini, D. Gross, et W.M. Zinn, The Tri-aryl Phosphate Poisonings in Morocco, 1959, International Red Cross, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1967).

206. R.N. Chaudhuri, "Paralytic Diseases Caused by the Consumption of Flour Contaminated with Tricresyl Phosphate", Proc. Roy. Soc. Tropical Med. Hyg., 59, 98 (1965).

207. M. Sorokin, "Orthocresyl Phosphate Neuropathy: Report of an Outbreak in Fiji", Med. J. Austr., 1, 506 (1969).

208. H.D. Baldridge et coll., "Toxicology of a Triaryl Phosphate Oil. III. Human Exposure in Operational Use Abord Ship", AMA Arch. Ind. Hlth., 20, 258 (1959).

209. W.I. Kalinia, "Estimation of the Degree of Severity, Danger and Harm to Workers During Production of Organophosphorus Plasticizers", Vopr. Gig. Tr. Profpatol. Toksikol. Proizvod. Ispol'z. Fosfororg. Plastif., (1973) pp. 29-34.

210. V.S. Aizenshtadt, "Clinical Picture of Occupational Diseases in Workers in the Production of Triaryl Phosphtes", Gig. Tr. Prof. Zabol., (1975) pp. 23-26.

211. V. Cosi. L. Faggi, et A. Cavalleri, "Polyneuritis of the Shoe Industry", Revista di Neurologia., 19(1-2), 5 (1973).

212. H.S. Berkoff, "Contact dermatitis from 'Horn-rimmed' Spectacles", Arch. Dermatol. Syphilol., 38, 746 (1938).

213. Y.A. Nikishin, "State of the Integuments in Workers Engaged in Organophosphorus Plasticizer Production", Vopr. Gig. Tr. Profpatol. Toksikol. Proizvod. Ispol'z. Fosforog. Plastif., (1973) pp. 68-72.

214. D. Janz et B. Neundorfer, "Klinische und Electromyographische Untersuchungen nach Triarylphosphat - Polyneuropathie", Dt. Zeit. Nerv. Heilk., 194, 51 (1968).

215. P.D. Byers et D.M. Brooks, "Late Changes in Human Muscle Following Triaryl Phosphate Poisoning", J. Pathol. Bacteriol., 93, 37 (1967).

216. R.H. Goodale et M.B. Humphreys, "Jamaica Ginger Paralysis; Autopsy Observations", Am. Med. Assoc. J., 96, 14 (1931).

217. G.S. Nekamkina, S.N. Gaber, et V.V. Gordyushin, "Acetylcholine Mediation and Oxidation-Reduction Reactions in Persons Employed in the Production of Triaryl Phosphates", Vopr. Gig. Tr. Profpatol. Toksikol. Proizvod. Ispol'z. Fosfororg. Plastif., (1973) pp. 55-59.

218. A.A. Ul'yanov, "Hygienic Standardization of Organophosphoric Plasticizers and Tricresyl Phosphate", Vopr. Gig. Tr. Profpatol. Toksikol. Proizvod. Ispol'z. Fosfororg. Plastif., (1973) pp. 27-29.

219. M.I. Smith et P.D. Lillie, "The Histopathology of Triorthocresyl Phosphate Poisoning", Arch. Neurol. Psychiat., 26, 976 (1931).

220. IL_O, Occupational Exposure Limits for Airborne Toxic Substances, Occupational Safety and Health Series no. 37, International Labour Office, Geneva (1977).

221. ACGIH, "Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents in the Workroom Environment", American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati (1978).

222. Response from the Canadian embassy in Tokyo (mai 1980).

223. Response from the Canadian embassy in Paris (juin 1980).

224. Information obtained or supplied by the World Health Organization's International Register of Potentially Toxic Chemicals (mai 1980).

225. A.A. Morgan, "Triphenyl Phosphate Poisoning: Should It Be a Prescribed Disease", J. Soc. Occup. Med., 29, 61 (1979).

226. Code of Federal Regulations (U.S.), Title 21. Food and Drugs, 21 CFR 121. 2520 (1976).

227. Ibid. 21 CFR 121. 2154 (1976).

228. Bundesregierung Verordnung über Gefaetirliche Arbeitsstoffe, Vol. 5, Carl Heymanns verlag KG, Köln (1973).

ABRÉVIATIONS DES ESTERS DE PHOSPHATE

phosphate de triphényle	PTP
phosphates de tricrésyle (phosphate de tri-o-crésyle)	PTC PTOC
phosphates de trixylyle	PTX
phosphate de crésyle et de diphényle	PCD
phosphate d'isopropylphényle et de diphényle (mélange de phosphates d'isopropylphényle et de phényle)	PIPD
phosphate de t-butylphényle et de diphényle (mélange de phosphates de butylphényle et de phényle)	PBPD
phosphate de tri-isopropylphényle	PTIP
phosphate de nonylphényle et de diphényle	PNPD
phosphate de cumylphényle et de diphényle	PCPD
phosphate de dibutyle et de phényle	PDBP
phosphate de 2-éthylhexyle et de diphényle	PEHD
phosphate d'isodécyle et de diphényle	PIDD
phosphate de tri-2-éthylhexyle	PTEH